

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

**Radioisotopen-Clearanceuntersuchungen
der Leber unter besonderer Berücksichtigung
allgemeiner kinetischer
und spektrometrischer Probleme**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach
Innere Medizin und Nuklearmedizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dr. Friedrich Wolf
aus Hof a. d. Saale

1964

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Radioisotopen-Clearanceuntersuchungen der Leber
unter besonderer Berücksichtigung allgemeiner kinetischer und
spektrometrischer Probleme.

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach
Innere Medizin und Nuklearmedizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Dr. Friedrich Wolf
aus Hof a.d. Saale

1964

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der Habilitation : 9.2.1965

Inhalts - Übersicht

I. Einleitung

II. Clearanceverfahren und ihre Ergebnisse zur Messung von Leberdurchblutung und -zellfunktion

- a) allgemeine Gesichtspunkte
- b) Kolloid-Methoden
- c) Farbstoff-Methoden

III. Methodische Grundlagen

- a) verwendete Isotope und Testsubstanzen
- b) Meßtechnik und benutzte Geräte
- c) mathematische Verfahren

IV. Experimentelle und klinische Ergebnisse zur Kinetik der leberpflichtigen Entnahme von Au^{198} -Kolloid

- a) tierexperimentelle Untersuchungen
 1. das absolute Extraktions- und Anreicherungsvermögen für Au^{198} -Kolloid bei der Ratte unter Verwendung verschiedener Kolloidchargen, sowie bei akuter Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff
 2. die Au^{198} -Raffung bei der Ratte in vergleichender Oberflächenmessung über Leber und peripherem Blut
 3. die Au^{198} -Raffung beim Hund in vergleichender Oberflächenmessung über Leber und peripherem Blut, sowie bei in vitro-Messung von Venenblut
- b) Beobachtungen am Menschen
 1. die Blutaktivität nach intravenöser Au^{198} -Kolloid-Injektion
 2. die Au^{198} -Raffung bei vergleichender Oberflächenmessung über Leber und peripherem Blut, sowie bei in vitro-Messung von Venenblut
 3. die Untersuchung der Initialphase der Raffung
 4. die quantitative Beobachtung der extrahepatischen Raffung
 5. Szintigraphie

V. Dauerinfusionen zur Untersuchung der Kolloid- und Farbstoff-Clearance

- a) Blutaktivität und Oberflächenimpulsrate über der Leber bei Dauerinfusion von Au^{198} -Kolloid
- b) Blutaktivität und Oberflächenimpulsrate über der Leber bei Dauerinfusion von J^{131} -Bengalrot
- c) pathologische Befunde bei der Dauerinfusion von Au^{198} -Kolloid und J^{131} -Bengalrot

VI. Experimentelle und klinische Ergebnisse zur Kinetik der leberpflichtigen Entnahme und Exkretion von J^{131} - (und J^{125} -) Bengalrot ("Rose Bengal")

- a) die Blutaktivität nach intravenöser J^{131} -Bengalrot-Injektion
- b) die Untersuchung der Initialphase der Raffung
- c) die vergleichende Oberflächenmessung über Leber, peripherem Blut und Dünndarm, sowie in vitro-Messung von Venenblut
- d) die szintigraphische Untersuchung, besonders der Ausscheidungsverhältnisse 1. beim Hund / 2. beim Menschen
- e) Ergebnisse bei Leberkranken
- f) Befunde pharmakologischer Untersuchungen

VII. Die spektrometrischen Verhältnisse bei organpflichtiger Isotopenentnahme

- a) allgemeine Gesichtspunkte der gamma-Spektrometrie einschließlich der Spektrum-Stabilisation
- b) Phantomuntersuchungen mit gamma-Strahlern
- c) Beispiele der relativen Veränderung der spektralen Energieverteilung verschiedener Nuklide in der menschlichen Leber
- d) Auswertemöglichkeit von $\text{Au}^{198}/\text{J}^{131}$ -Spektren der menschlichen Leber
- e) spektrometrische in vitro-Messung und in vitro-Messung nach dem Prinzip des Differentialzerfalls

VIII. Die simultane Anwendung von Au^{198} -Kolloid und J^{131} -Bengalrot als voneinander unabhängige Testsubstanzen

- a) experimentelle Untersuchungen am Hund
 - 1. die Entnahmeverhältnisse bei Normaltieren (einschließlich des Einflusses einer oberflächlichen Narkose)

2. die Entnahmeverhältnisse bei Tieren unter verschiedenen äußeren Einwirkungen (Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation, intraabdominelle Drucksteigerung = Pneumoperitoneum, Histamin, Vasopressin)
- b) klinische und pharmakologische Untersuchungen am Menschen
 1. die Entnahmeverhältnisse bei Normalpersonen (einschließlich des Einflusses der Charginabhängigkeit des Goldkolloids)
 2. die Entnahmeverhältnisse bei Leberkranken (Cirrhose/nicht cirrhotische Leberparenchymerkrankungen)
 3. die Entnahmeverhältnisse unter pharmakologischen Einwirkungen (Marcumar-Dauertherapie/Ichthophen/Hepsan)

IX. Zusammenfassung

X. Literaturverzeichnis

XI. Anhang: Tabellen 1-28

I. Einleitung

Die Kenntnis der Beziehung zwischen Durchblutung und Funktion eines Organs, ihrer Regulation beim Gesunden, ihrer Störung bei Erkrankungen und der Möglichkeiten einer therapeutischen Beeinflussung sind Grundlagen ärztlichen Handelns. Für die Leber, die - von fast einem Drittel des Minutenvolumens durchströmt - eine zentrale Stellung im Stoffwechsel einnimmt, bleiben bis heute hinsichtlich dieses Wechselspieles zahlreiche offene Fragen. Ursache des Mangels an experimentell und klinisch gesichertem Einzelwissen ist das Fehlen geeigneter, in breiterem Umfange anwendbarer methodischer Verfahren, das bis vor wenigen Jahren bestand.

Die Ära künstlich radioaktiver Isotope, in Deutschland beginnend etwa 1950, mit der Möglichkeit der unmittelbaren messenden Beobachtung geringster Spürdosen geeigneter Nuklide im Ablaufe von Lebensvorgängen eröffnete bislang unbekannte pathophysiologische und klinische Untersuchungswege. Während diese neuartigen Hilfsmittel in der Schilddrüsen-, der Nieren- und der hämatologischen Diagnostik innerhalb weniger Jahre zu Standardmethoden führten, beschränkt sich ihre Anwendung zur Untersuchung der Leber auf eine vergleichsweise geringe Zahl interessierter Arbeitsgruppen.

Eine wichtige Ursache hierfür scheint, daß die zunächst geübte vergleichende Auswertung der Meßergebnisse zwar die Abgrenzung "normal" und "pathologisch" in vielen Fällen erlaubt, die den Impulskurven zugrundeliegenden Vorgänge jedoch nicht hinreichend zu beschreiben vermag. Während die biochemische Isotopenforschung mit der Möglichkeit des in vitro-Ansatzes unter methodisch vergleichsweise übersichtlichen Bedingungen arbeitet, beeinflußt am Patienten die Zahl der eingehenden Parameter die Meßergebnisse bei der Mehrzahl der nuklearmedizinischen Verfahren in noch nicht im einzelnen faßbaren Ausmaße und kann die Verbindlichkeit der Aussage einschränken. Dies gilt besonders für die Leber, nicht zuletzt wegen der wenig übersichtlichen geometrischen Bedingungen für Aktivitätsmessungen von außen.

Ziel dieser Arbeit ist, in Weiterführung mehrjähriger Untersuchungen, die Kinetik der organspezifischen Entnahme von Kolloiden und Farbstoffen aus dem strömenden Blut quantitativ zu prüfen und Aufnahme und Verarbeitung der Testsubstanzen durch die Leber zu verfolgen. Von besonderem Interesse für die Untersuchung ist dabei die getrennte Beobachtung zweier oder mehrerer Testsubstanzen gleichzeitig. Sie erlaubt einerseits die Beobachtung physiologisch eng miteinander verknüpfter oder voneinander abhängiger Vorgänge, andererseits kann eine der Testsubstanzen als "interner Standard" für die andere dienen und so zu einer Präzisierung der Aussage führen. Eine Analyse der biologischen, physikalischen und meßtechnischen Gegebenheiten soll der Klärung der heutigen Grenzen und der weiteren Möglichkeiten der Methodik für Klinik und Forschung dienen. In verschiedenen Punkten können nur Anregungen und Hinweise auf Lösungswege gegeben und diskutiert werden, welche in enger Verbindung zwischen Medizin, Physik, Radiochemie und nicht zuletzt Mathematik auszubauen sind, um auch für die Leber zu aussagekräftigen nuklearmedizinischen Standardmethoden zu kommen.

II. Clearanceverfahren und ihre Ergebnisse zur Messung von Leberdurchblutung und Zellfunktion.

a) allgemeine Gesichtspunkte

Die Fortschritte in der Diagnostik, der ätiologischen und prognostischen Beurteilung sowie der Überwachung therapeutischer Maßnahmen bei Lebererkrankungen lagen in jüngerer Zeit besonders auf dem Gebiet der histologischen Beurteilung des durch die Sekundenpunktion (Menghini /109/) gewonnenen bioptischen Untersuchungsmaterials. Hinzu kommen die Ergebnisse der biochemischen Untersuchung leberspezifischer Fermente auf indirektem Wege im Plasma oder histochemisch unmittelbar am Biopsiezylinder, welche über die Aktivität entzündlicher und degenerativer Prozesse sowie toxischer Schädigungen des Organs wertvolle Hinweise geben. Weitere moderne Untersuchungsverfahren befassen sich mit der Messung der Leberdurchblutung unter Anwendung des Fick'schen Prinzips für die Entnahme von Bromthalein und anderer Testsubstanzen unter Lebervenenkatheterisierung (Bradley /22/), nach der Indikator-Verdünnungsmethode von Stewart-Hamilton (Tornvall u. Odeblad /168/, Reichman, Davis, Storaasli u. Gorlin /130/, Shoemaker, Steenburg, Smith u. Moore /153/) oder mittels des Thermosondenverfahrens unter laparoskopischer Punktion der Leber zur Einführung der Sonde in das Lebergewebe und Registrierung der Wärmeleitfähigkeitsänderung des Organs (Bock, Graf u. Hensel /18/, Demling /37/, Henning, Demling u. Gromotka /75/). Den angeführten Methoden gemeinsam ist die Notwendigkeit der Leberpunktion bzw. des Lebervenenkatheterismus als Ursache möglicher Komplikationen. Während bei der Biopsie auf Grund der Erfahrungen der letzten Jahre der bindegewebige Umbau des Organs eine gewisse Kontraindikation darstellt, bedeutet für den Lebervenenkatheterismus, abgesehen von später zu besprechenden theoretischen Bedenken, besonders der sachliche, personelle und, nicht zuletzt, vom Patienten her gesehen psychologische Aufwand eine erhebliche Einschränkung. Diese Gesichtspunkte entfallen bei Clearancemethoden, welche nur der peripheren Blutentnahme be-

dürfen und, bei Anwendung radioaktiver Isotope, unter Umständen auch auf diese verzichten können. Dabei bestehen allerdings noch Schwierigkeiten der zweckmäßigen Auswertung und Beurteilung der erhaltenen Information.

Die Clearancemethoden im weiteren Sinne, als die messende Beobachtung der Entnahme organpflichtiger Substanzen aus dem strömenden Blut und ihres weiteren Schicksals im Körper, wurden durch die Einführung radioaktiv markierter Testsubstanzen wesentlich bereichert. Ihre zunehmende Bedeutung für die Physiologie und die Diagnostik innerer Erkrankungen bedingen

1. die Meßbarkeit der gamma-Strahlung von der Körperoberfläche her, also die Aufnahme von Aktivitäts-Konzentrationskurven über der Leber ohne Eingriff und
2. die Verwendung praktisch gewichtsloser Mengen im Mikrogrammbereich, welche auch unter pathologischen Bedingungen keine Belastung des Untersuchten darstellen.

Die theoretischen Grundlagen der Clearanceuntersuchungen wurden von van Slyke /179/ zum Studium der Nierenphysiologie entwickelt, wobei erstmals der Begriff der pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreiten = geklärten Blutmenge Verwendung fand. Zur quantitativen Auswertung sind bei diesen in der Nephrologie heute üblichen Methoden neben der Dauerinfusion wiederholte Bestimmungen der Blutkonzentration der Testsubstanz und die Gewinnung von Harnproben erforderlich. Eine über die Anwendung der Nierenphysiologie weit hinausreichende mathematische Analyse einfacher und zusammengesetzter Eliminationsvorgänge unter Berücksichtigung verschiedener Parameter verdanken wir Dost /43/, dessen methodische Ansätze auf der kinetischen Betrachtung des Blutspiegels in seinem zeitlichen Ablauf nach Gabe von Teststoffen basieren. Weitere wichtige mathematische Beiträge unter Berücksichtigung radioaktiver Testsubstanzen lieferten Dobson /42/, Baptista u. Carvalho /3/, Vitek /182/ u.a.

Die allen weiteren Ansätzen zugrundeliegende Beziehung ist die Exponentialfunktion

$$y = a \cdot e^{-k \cdot t},$$

die sich durch Integration aus der konstanten Verknüpfung der Aktivitätsänderung pro Zeiteinheit mit der augenblicklichen Aktivität ergibt.

Die Erweiterung durch Definition der zunächst allgemein mit gamma bezeichneten Konstanten sowie die Einführung multiplikativer Faktoren und additive bzw. subtraktive Verknüpfungen erlauben die Beschreibung der Aktivitätsabläufe in den interessierenden Organen. Auf Einzelheiten ist bei Besprechung der Radio-gold-Kolloid- bzw. Radiobengalrot-Elimination einzugehen.

Die Forderungen an eine "ideal" zu Clearance-Untersuchungen geeignete Substanz sind:

1. rasche Durchmischung mit dem Gesamtblut nach Injektion;
2. Verteilung nur auf Blut- oder Plasmaraum;
3. streng organpflichtige Entnahme aus dem Blutstrom;
4. keine Abspaltung des Leitisotops in Metabolisierungsvorgängen, damit durch Aktivitätsmessung tatsächlich das Schicksal der Testsubstanz zu beobachten ist;
5. für Durchblutungsuntersuchungen vollständige Entnahme in einem Organdurchgang und genügend lange Fixierung am Entnahmeort, d.h. kein Auftreten einer Rezirkulation;
6. für Funktionsdiagnostik Entnahme in - wenigstens über einen ausreichenden Zeitraum - konstanter Rate.

Während sich einige dieser Voraussetzungen erfüllen lassen, bestehen für andere grundsätzliche Schwierigkeiten. In den folgenden Abschnitten werden Wege zur Berücksichtigung und Korrektur hieraus resultierender Fehler besprochen und entsprechende eigene Untersuchungen dargestellt.

Im folgenden seien die bislang vorliegenden Clearanceuntersuchungen der Leber zusammengefaßt, wobei zu unterscheiden ist zwischen chemischen und Isotopenmethoden einerseits und Farbstoff- und Kolloidverfahren andererseits. Hinzuweisen bleibt auf Verfahren unter Verwendung physiologisch metabolisierter Substanzen, wie der Galaktose (Waldstein u. Arcilla /184/) oder des Äthylalkohols (Larsen /95/), welche aus physikali-

schen Gründen zur Zeit in isotonenmarkierter Form keine Verwendung finden können.

b) Kolloid-Methoden

Nach tierexperimentellen Ergebnissen von Sheppard, Jordan u. Hahn /151/ über die weitgehend selektive Raffung von Kolloiden geeigneter Partikelgröße überwiegend durch Leber und Milz führten Dobson u. Jones /42/ 1951 erstmals entsprechende Untersuchungen zur Bestimmung der Leberdurchblutung am Menschen aus. Das von den Autoren verwandte Chrom-P³²-phosphat führte zu einem Mittelwert des minimalen Leberstromvolumens (so bezeichnet wegen der mit etwa 80% nicht vollständigen Entnahme der Testsubstanz in einem Organdurchgang) von 1 800 ml/min bei einer mittleren Eliminationskonstanten von 0,282, also entsprechend 28,2% des Minutenvolumens. Weitere Beiträge unter Verwendung der Chromphosphat-Methode lieferten Nardi und Mitarb. (auch mit intralienaler Injektion) /115,116/, Smythe /155,156/, Schmitt und Mitarb. (mit ausführlicher Zusammenfassung der Literatur bis 1962) /140-142/ u.a. Von Bedeutung ist ein Beitrag von Rankin, Playoust u. Beal /129/, welche den tatsächlich hepatisch gerafften Anteil von ante finem injiziertem Chrom-P³²-phosphat bestimmten. Als Ursache der erheblich streuenden Eliminationskonstanten (k 0,21 - 0,43/min) ließ sich bei Lebervenenkatheterisierung ein Extraktionsfaktor zwischen 46 und 93% feststellen und die in der Leber wiedergefundene Aktivität betrug in Normalfällen, bei myeloischer Leukämie und Lebercarcinom 81 - 100%, bei 5 Fällen von Lebercirrhose dagegen nur 26 - 56%, der Rest des Kolloids befand sich wahrscheinlich im Knochenmark.

Die beta-Strahlung des Radiophosphors macht aus meßtechnischen Gründen häufige Blutentnahmen erforderlich. Vetter, Falkner u. Neumayr /180,181/ führten 1954 das kolloidale Gold Au¹⁹⁸ als äußerlich meßbaren gamma-Strahler in die Diagnostik ein. Die zunächst erhaltenen Werte für das minimale Leberstromvolumen in Normalfällen lagen mit 1300 ml/min um etwa 20% niedriger als die auf blutigem Wege gemessenen Werte. Die untersuchten Fälle

von Lebercirrhose wiesen eine signifikant verzögerte Entnahme als Ausdruck eingeschränkter Durchblutung auf. Eine größere Zahl von Arbeiten befaßte sich in den folgenden Jahren mit der Anwendung der Methode und ihrer Aussagefähigkeit für die Klinik. Erwähnt seien Beiträge von Riddell, Griffiths, Mc Alister u. Osborn /132/, Ganz und Bruce /61/, Benhamou, Nicollo, Loverdo u. Fauvert /9/, Burkle, Gliedman u. Vestal /24/, Restrepo, Warren, Nolan u. Muller /131/, Tricot, Benhamou, Girod, Nogrette u. Urbanczyk /169/, Berndt, Ernst u. Prösch /15/, Fauvert, Benhamou u. Nicollo /53/, Pabst, Peller u. Behringer /121/, Meredith, Coffman, Post u. Holmes /110/, Stroun, Meykadeh und Wenger /162/. Besonders hinzuweisen ist, als wichtige Voraussetzung für die vom Autor gearbeitete Simultanuntersuchung, auf Perfusionsversuche von Little, u. Kelly /99/ mit ausschließlicher RES-Entnahme des Goldkolloids und auf autoradiographische Untersuchungen von Stembridge, Knisely u. Gibbs /158/ an der Ratte, die eine selektive Raffung des Au¹⁹⁸ in den Kupffer'schen Sternzellen nachweisen konnten. Hinsichtlich der extrahepatischen Entnahme des Kolloids in pathologischen Fällen von Wichtigkeit sind Ergebnisse von Playoust und Boden /125/ und von Stroun, Meykadeh, Scherer, Laperrouza und Wenger /161/.

Die in allen Au¹⁹⁸-Untersuchungen im Vordergrund stehende Schwierigkeit ist die mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse wegen der schlechten Reproduzierbarkeit des Kolloids und der erheblichen Chargenabhängigkeit seiner Entnahme.

c) Farbstoff-Methoden

1925 führten Rosenthal und White /154/ auf Grund der Untersuchung verschiedener Thaleinkörper den Farbstoff Bromthalein in die klinische Diagnostik ein. Die weitgehend leberspezifische Entnahme des Farbstoffs nach intravenöser Injektion und seine Ausscheidung durch die Galle wurde in den folgenden Jahrzehnten in einer großen Zahl von Arbeiten bestätigt, die übliche Messung der 45-Minuten-Retention im Plasma nach Injektion von 5 mg/kg Körpergewicht stellt heute eine Routinemethode der klinischen Diagnostik dar. Die Aussage ist jedoch komplex, da wenigstens

drei Größen, die Leberdurchblutung, die Raffungsfähigkeit der Leberzelle und ihre exkretorische bzw. metabolisierende Aktivität das Ergebnis der Untersuchung beeinflussen.

Methodisch ausgerichtete Untersuchungen mit der Kathetertechnik nach Bradley /22/ (unter Anwendung des Fick'schen Prinzips mit direkter Messung der arterio-venösen Differenz der Farbstoffkonzentration) lieferten Selkurt /148/, Shoemaker /152/, Draparnas, Kluge und Schenk /44/ u.a. Mit dem Einfluß konstanten und fallenden Plasmaspiegels der Testsubstanz auf die Entnahmerate befaßten sich Castenfors, Eliasch und Hultman /26/ und fanden fälschlich zu niedrige Werte bei fallender Konzentration. Eine verbesserte Auswertung nach Einmalinjektion des Farbstoffes schlug Goodman /69/ 1952 vor, welche bei wiederholten Blutentnahmen innerhalb der ersten 30 Minuten nach Bromthaleininjektion das Plasmavolumen und die, bei den Untersuchungen des Autors innerhalb des angegebenen Intervalls, stets einfach exponentielle Konzentrationsänderung der Testsubstanz gegen die Zeit berücksichtigt. Als Arbeiten zu kinetischen Fragen der Bromthalein-Entnahme nach einmaliger intravenöser Injektion seien angeführt: Ingelfinger, Bradley, Mendeloff und Kramer /81/, Brauer, Pesotti und Krebs /23/, Konitzer, Binding und Frick /90/, Monroe und Kittinger /113/, Javitt, Wheeler, Baker, Ramos und Bradley /82/, van Geel und Jacobs /178/, Pagliardi und Giangrandi /122/, Piller /123/, Goresky /67,68/. Einen weiteren Beitrag zur kinetischen Analyse der Blutkonzentrationskurve nach einmaliger Bromthalein-Injektion lieferten Tura und Pieragnoli /172,173/, welche die Untersuchungszeit über mehrere Stunden ausdehnten und aus der Änderung des exponentiellen Verlaufs der Konzentration über die Differentialgleichungen für ein Drei-Komponenten-System einen "Leberfunktions-Index" sowie einen "cholostatischen Index" errechnen. Ähnliche Gesichtspunkte beachten die Arbeiten von Barbier /4/. Eine Simulation der Blutkurve durch einen Analogrechner unter Berücksichtigung von sechs Parametern prüften Grabner und Neumayr /72/.

Andere Farbstoffe, die sich als streng leberpflichtig erwiesen, sind das Bengalrot (rose Bengal) und das Indocyanningrün (Fox green - Fox, Brooker, Heseltine, Essex und Wood /58/). Beide Sub-

stanzen weisen ein ähnliches Verhalten bei allerdings unterschiedlicher Entnahme und Raffungskonstanten auf, wobei Indocyanningrün von den bisher untersuchten Farbstoffen durch die Leber am raschesten entnommen wird. Nach Cherrieck, Stein, Leevy und Davidson /27/ verwischen sich dabei jedoch die Unterschiede zwischen normalen und pathologischen Befunden in gewissen Fällen. Eine Zusammenstellung der Literatur über Indocyanningrün bis 1963 mit eigenen Untersuchungen gibt Hoffmeister /79/.

Vergleichende Untersuchungen für Bromthalein und Indocyanningrün lieferten Banaszak, Stekiel, Grace und Smith /2/ am Hund und Barbier und Weerd /4/ am Menschen mit Beobachtung des Blutspiegels während 90 Minuten nach Injektion, wobei sich wiederum der wichtige Konstantenwechsel der Elimination zeigen ließ; gleichzeitig war keine gegenseitige Beeinflussung der beiden Testsubstanzen bei gemeinsamer Anwendung nachweisbar.

Von den genannten Farbstoffen lassen sich Bengalrot und Indocyanningrün mit J^{131} als biologisch und physikalisch günstigem gamma-Strahler markieren, während die S^{35} -Markierung von Bromthalein zwar möglich ist, sich wegen der weichen beta-Strahlung des Isotops mit eingeschränkter Nachweisbarkeit auf die Bearbeitung einzelner Fragestellungen beschränkt /23/.

1956 markierten Taplin, Meredith und Kade /165/ durch Ionenaustausch mit Radiojod Bengalrot, für das die Autoren zunächst durch Oberflächenmessung qualitativ eine unterschiedliche Entnahme aus dem Blut und entsprechend veränderte Aufnahme in der Leber bei Erkrankungen beobachteten. Glaser, Gibbs und Andrews /66/ konnten 1959 nach Gabe des markierten Farbstoffes an der Ratte autoradiographisch eine diffuse Verteilung der Aktivität im Leberparenchym, unabhängig von den Zellen des retikuloendothelialen Systems, nachweisen.

Auf klinische Ergebnisse der J^{131} -Bengalrot-Untersuchung wird, soweit erforderlich, bei Besprechung der eigenen Befunde eingegangen. Hier seien einige aus methodischer Sicht wichtige Arbeiten in zeitlicher Reihenfolge genannt: Lowenstein /100/, Cohn,

Zagerman, Sklaroff und Tumen /31/, Moertel und Owen /112/, Wolf, Henning und Kinzlmeier /193/, Schumacher und v.Oldershausen /144/, Westover, Greenfield und Norman /189/, Nordyke und Blaht /117/, Nordyke, Blaht, Shoop, Kinney und Lederer /118/, Coenegracht /30/, Englert, Burrows und Ingelfinger /47,48/, Kellershohn, Desgrez, Caroli und Delaloye /84/, Meurman /111/, Combes /32/, v.Oldershausen, Schumacher und Kimbel /120/, Berk, Kawaguchi, Soble und Goldstein /12/, Schuman, Reynolds und Eyler /145/.

Der Vollständigkeit halber zu erwähnen sind andere radioaktiv markierte Substanzen, welche in ihrer Brauchbarkeit für die Leberdiagnostik geprüft wurden, jedoch keine wesentliche praktische Bedeutung erlangten. Es handelt sich um die Kontrastmittel Iodipamide (= Biligrafin) (Mc Laren, Galambos und Weens /106/) und Diodrast (Bolt, Lehnert und Szadkowski /20/), markiert mit J^{131} , um markierte Fette (Mc Laren und Galambos /104/, Wolf, Kleyensteiber, Schön und Zeller /197/) und um Fe^{59} markierte EDTA (Äthylen-diamino-tetra-essigsäure) (Mc Laren, Galambos und Drew /105/).

III. Methodische Grundlagen.

a) Verwandte Isotope und Testsubstanzen.

Die präparative Herstellung einheitlicher, reproduzierbarer Kolloide, die zu Durchblutungsuntersuchungen der Leber nach dem Clearanceverfahren geeignet sind, ist zur Zeit noch mit Schwierigkeiten verbunden. Wie bei der Diskussion der Ergebnisse im einzelnen ausgeführt, ist die selektive Leberentnahme und ihre Geschwindigkeit sowohl von der Teilchengröße als auch von anderen Eigenschaften des Kolloids außerordentlich abhängig.

Die physikalische Chemie unterscheidet zwei Grundtypen von Kolloiden nach dem Herstellungsverfahren, nämlich die durch entsprechende Zerkleinerungsmaßnahmen dargestellten Dispersionskolloide und die aus Salzlösung gewonnenen Aggregationskolloide = Sole. Ein Beispiel eines Dispersionskolloids ist das von Dobson /42/ zu den ersten Untersuchungen der Leberdurchblutung verwandte Chrom-P³²-Phosphat, welches als reiner beta-Strahler Oberflächenmessungen nicht erlaubt. Eigene Voruntersuchungen befaßten sich - in Zusammenarbeit mit den Farbwerken Höchst - mit der Herstellung eines Cr⁵¹-Chrompolyphosphats durch Aggregation, das über die gamma-Strahlung des Chromisotops von 320 keV den Nachteil der ausschließlichen Blutmessung umgehen sollte. Die Darstellung des Kolloids erwies sich jedoch als nicht genügend reproduzierbar.

Das von Halpern und Mitarb./8,16,17,73,74/ benutzte hitzedenaturierte J¹³¹-Humanalbumin erfordert im Denaturierungsvorgang strengste Einhaltung enger p_H-Grenzen, der Temperaturgradienten und mechanischer Einwirkungen; seine Haltbarkeit ist begrenzt. Zudem stellt die sehr rasch einsetzende Abspaltung des Jodids in der Leber einen für die Funktionsdiagnostik störenden Faktor dar. Das Kolloid fand daher nur bei wenigen Arbeitsgruppen Verwendung (Shaldon, Chiandussi, Sherlock und Mitarb./150/, Chiandussi und Mitarb./28,29/, Taplin, Dore und Johnson /164/) und dürfte sich besonders zur Leberszintigraphie mit den dort er-

forderlichen höheren Tracerdosen eignen, wobei die Spaltung durch Dejodasen zur Verminderung der Strahlenbelastung des Organs führt. Für die vorliegenden Untersuchungen war die Testsubstanz nicht brauchbar, da von vorneherein ein Simultanverfahren mit gleichzeitiger Verwendung des J^{131} -Bengalrot angestrebt wurde, somit eine J^{131} -Markierung nicht in Frage kam.

Tierexperimentelle Untersuchungen an der Ratte und am Hund zur nachträglichen Hitzedenaturierung bzw. -aggregation des kommerziell erhältlichen Cr^{51} -Albumin führten zu einem überwiegend hepatischen entnommenen Produkt, das erwartungsgemäß weniger rasch gespalten wurde als das entsprechende Jod-Präparat. Die auftretenden Schwierigkeiten ergaben sich auch hier aus der Standardisierung der Herstellung.

Daher muß trotz der bekannten und in der vorliegenden Arbeit z.T. quantitativ untersuchten Nachteile das Au^{198} -Kolloid im Augenblick wegen seiner leichten Verfügbarkeit, auch aus wirtschaftlichen Gründen, als die für Clearanceuntersuchungen der Leber mit Oberflächenmessung geeigneteste Testsubstanz betrachtet werden. Das zunächst von Vetter und Mitarb./180,181/ benutzte, in Harwell hergestellte Goldkolloid wies bei der Blut- und Oberflächenmessung eine rasche Entnahme mit einer mittleren Eliminationskonstante von 0,263/min bei Lebergesunden auf. Spätere Untersuchungen derselben Autoren, anderer und der eigenen Arbeitsgruppe ergaben z.T. wesentlich niedrigere und nicht unerheblich schwankende Mittelwerte.

Es sollte zunächst geprüft werden, inwieweit die Analyse der jeweiligen Au^{198} -Kolloid-Charge Hinweise auf ihre individuelle Entnahme geben könnte. Hierzu war es möglich, zwei Kolloidtypen (Saclay = Sa und Philips Duphar = D1) sowohl hinsichtlich ihres Verhaltens in der Ultrazentrifuge als auch elektronenoptisch zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen Abbildung 1 und 2/3.

Die Auswertung des Extinktionsdiagramms (des schwach rot gefärbten Kolloids) im Schwerfeld der Ultrazentrifuge ergibt bei Sa ein Verhältnis der schnellen zur langsamen Komponente von 34:66% der Gesamtkonzentration, wobei sich die Sedimentationskonstanten

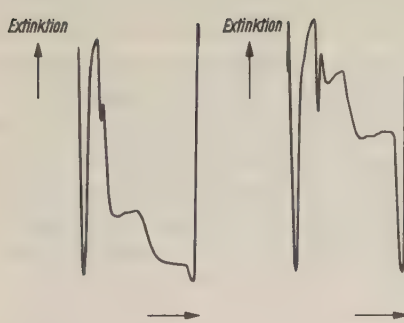


Abb.1: Sedimentations-Diagramme in der Ultrazentrifuge für zwei Au-198-Kolloid-Präparate
a) Sa (links), b) D 1 (rechts) (Beckman Spinco E; 20°C; Standardzelle mit 12 mm Lichtweg; 9 min nach Erreichen einer Umdrehungszahl von 4 908/min)

mit 5 800:750 etwa wie 7,7:1 verhalten. Unter der erlaubten Voraussetzung, daß sich die Teilchengewichte wie die Sedimentationskoeffizienten verhalten und die Aktivität proportional der Masse des einzelnen Teilchens ist, ergibt sich ein Massen = Aktivitätsanteil der großen Teilchen von etwa 80%. Die zweite untersuchte Charge weist im Sedimentationsdiagramm einen Anteil der schnelleren Komponente von 71% auf; bei einem Verhältnis der Sedimentationskonstanten von ca 4 370:610 ($\approx 7,2$) entspräche dies gewichtsmäßig unter der obigen Voraussetzung einem Massenanteil der schnelleren Komponente von 95%.

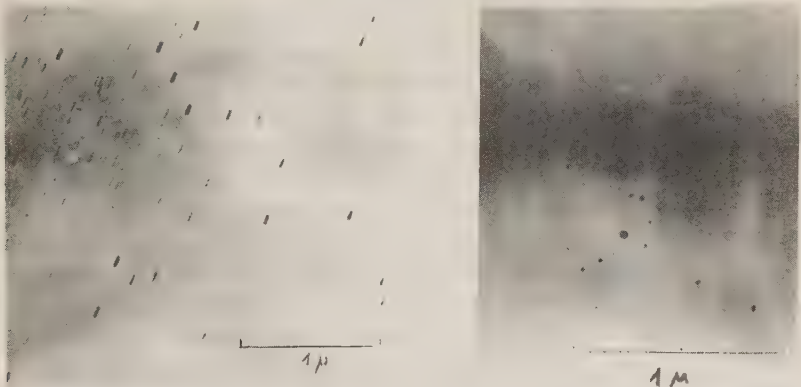
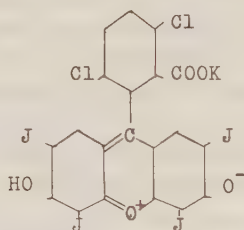


Abb.2/3: elektronenoptische Aufnahme von zwei Au-198-Kolloid-Präparaten
a) Sa (links - Vergrößerung 30 000), b) D1 (rechts - Vergrößerung 44 000)

Im Elektronenmikroskop finden sich bei Sa ebenfalls wenigstens zwei, wahrscheinlicher drei Populationen von Partikelgrößen (die strichförmige Ausziehung der, wie auch die rechte Abbildung zeigt, runden Teilchen, ist bedingt durch Viskositätsänderungen des Schutzkolloids Gelatine bei der Herstellung des elektronenoptischen Präparats). Die Charge D1 läßt ein insgesamt homogeneres Bild erkennen, wobei aber auch hier kleinere Partikel vorhanden sind. Die Beziehungen zwischen den dargestellten physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Präparate und den Eliminationskonstanten werden in Abschnitt VIII, weitere Wege zur biologischen Eichung des Kolloids mittels Tierversuchen in Abschnitt IV besprochen.

Vor wesentlich geringere Schwierigkeiten stellt der zur Untersuchung der Leberzellfunktion benutzte Teststoff J^{131} -Bengalrot (rose Bengal = RB). Es handelt sich um ein Tetrachlor-tetrajod-Fluorescein mit der Strukturformel (nach Karrer /83/)



welches ursprünglich in der Färbereichemie Verwendung fand. Die Markierung erfolgt durch Austausch bei Zugabe von J^{131} -Jodidlösung möglichst hoher spezifischer Aktivität im schwach sauren Milieu und anschließende Entfernung des überschüssigen Radiojods durch Ionenaustauscher. Auf diese Weise ist es möglich, ein Produkt hoher spezifischer Aktivität (ca. 1 mC/mg) und - bei Verwendung eines entsprechend gereinigten inaktiven Ausgangsmaterials - chromatographischer Einheitlichkeit herzustellen. Die benutzten Präparate der Firmen Abbott⁴⁾ und - seit 1963 ausschließlich verwandt - Höchst⁵⁾ ließen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der peripheren Entnahme und der Leberraffung erkennen. Hingegen weicht ein von Volk⁶⁾ hergestelltes J^{125} -RB (spezifische Aktivität 70 μ C/mg), mit welchen Stichversuche aus-

geführt wurden, erheblich ab. Hinsichtlich der physikalischen Eigenschaften der Nuklide Au^{198} , J^{131} und J^{125} wird auf Abschnitt VII verwiesen.

- 1) Radiochemical Centre (U.K.A.E.A.), Amersham, G.B.
- 2) Commissariat a l'Energie Atomique, Gif-sur-Yvette (Saclay)
- 3) N.V. Philips-Duphar, Amsterdam
- 4) Abbott Laboratories, Oak Ridge, Tennessee
- 5) Farbwerke Höchst AG, Frankfurt/Main
- 6) Volk Radiochemical Company, Chicago/Los Angeles

b) Meßtechnik

Die wesentlichen der benutzten Strahlungsmeßgeräte sind im Blockschaltbild der Abbildung 4 zu erkennen, welches die Meßanordnung zur Zwei-Kanal- und Integralmessung mit analoger und digitaler Registrierung bei gleichzeitiger gamma-Spektrometrie mittels Vielkanalanalysator aufzeigt. Auf die technischen Daten der einzelnen Einheiten kann nicht eingegangen werden, es seien lediglich die Typenbezeichnungen angegeben.

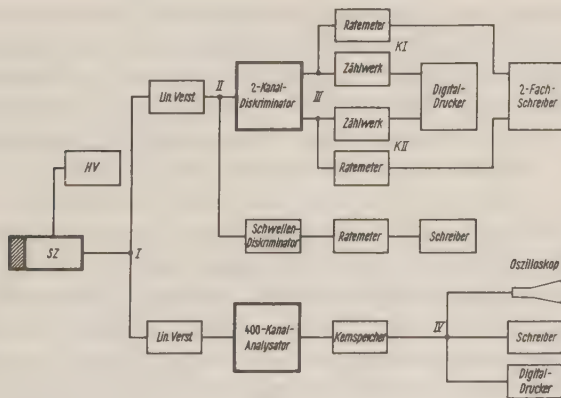


Abb.4: Blockschaltbild der zu den Untersuchungen verwandten Strahlungsmeß- und Registriergeräte für Zweikanal-Messung mit gleichzeitiger gamma-Spektrometrie mittels 400-Kanal-Analysator

Es handelt sich um die Präzisions-Hochspannungseinheit FH 505 ¹⁾, den Linearverstärkereinschub FH 582 B ¹⁾, den Zweikanaldiskriminator FH 583 B ¹⁾ (welcher die getrennte Einstellung zweier Energiebereiche = Kanäle erlaubt, innerhalb derer Impulse gezählt werden, während die übrigen Anteile des Spektrums nicht berücksichtigt werden), ergänzt durch den Einschub FH 525 ¹⁾ zur automatischen Kanalverschiebung (d.h. zur kontinuierlichen Abtastung des interessierenden Energiebereichs). Der analogen Registrierung dienen Ratemetereinschübe FH 518 ¹⁾ mit linearer Anzeige sowie Registriereinschübe mit Potentiometerschreibern FH 542 ¹⁾. Die digitale Registrierung erfolgt über Zähleinschübe FH 485 A ¹⁾, gesteuert von dem Steuereinschub FH 495 A ¹⁾ mit elektronischer Uhr und dem Programmierereinschub FH 502 ¹⁾, auf einem Zählbetragsdrucker für insgesamt 12 Meßstellen ²⁾.

Der benutzte 400-Kanal-Impulshöhenanalysator SA 40 ³⁾ als volltransistorisiertes Gerät erlaubt die energetische Zuordnung der vom Detektor kommenden Impulse über einen Analog- zu Digital-Konverter. Für jeden zu analysierenden Impuls wird vom Konverter eine Folge von Impulsen konstanter Amplitude geliefert, deren Anzahl proportional der Amplitude des Eingangsimpulses ist und die Adresse im Kernspeicher des Gerätes angibt. Die Datenausgabe erfolgt wahlweise über eine Oszilloskopröhre, einen Tintenschreiber oder digital über eine vom Speicher gesteuerte Rechenmaschine. Auf die Möglichkeiten, Spektren zu subtrahieren, zu addieren und übereinander zu projizieren wird in Abschnitt VII eingegangen. Erwähnt sei die Verwendbarkeit des Gerätes zur Untersuchung rasch ablaufender Vorgänge dadurch, daß über einen zusätzlichen Taktgeber in entsprechenden Zeitintervallen (z.B. Millisekunden, Sekunden oder anderen geeigneten Zeitspannen) die während dieses Zeitraums eintreffenden Impulse trägheitslos in aufeinanderfolgende Kanäle gespeichert werden. Diese, in der Kernphysik zur Flugzeitmessung von Teilchen benutzte Schaltung erlaubt eine mit Schreibern nicht erreichbare dämpfungsfreie Registrierung. Da der interne Linearverstärker des Gerätes mit positiven Impulsen arbeitet, war es erforderlich, die vom Szintillationszähler FH 421 ¹⁾, der aus Gründen der Vergleichbarkeit und Standardisierung zu allen Patientenuntersuchungen Verwendung fand, gelieferten nega-

tiven Impulse streng proportional umzukehren. Dieses war über den transistorisierten Vorverstärker einer Grundsonde S 22 ³⁾ in konstanter und reproduzierbarer Weise möglich, während sich eine zunächst geprüfte Sonde desselben Fabrikats wegen des Auftretens von Nachimpulsen nicht als geeignet erwiesen hatte.

Als Strahlungsdetektoren dienten in sämtlichen Untersuchungen Szintillationszähler mit NaJ (T)- Kristallen in verschiedenen, dem Meßproblem angepaßten Größen (Z 5 51x51 mm, Z 2 38x25,4 mm, Z 6 51x44,5 mm mit Bohrung von 15,9 mm Durchmesser und 40 mm Tiefe ¹⁾). In einzelnen Stichversuchen mit J ¹²⁵ fand ein sonderangefertigter Kristall von 1 mm Dicke Verwendung ⁴⁾, im Bohrlochprobenwechsler schließlich ein weiterer Bohrlochkristall (integral line ⁵⁾); soweit erforderlich, handelte es sich um für spektrometrische Zwecke ausgewählte Kristalle und Photomultiplier.

Die in vivo-Messungen bei Vorhandensein nur eines Isotops erfolgten integral über Ratemeter mit kontinuierlicher analoger Registrierung durch Tintenschreiber und evtl. zusätzlich digitaler Datenausgabe.

Zu entsprechenden in vitro-Untersuchungen von Blutproben fand ein gamma-Bohrlochprobenwechsler ⁵⁾ Verwendung, welcher in Verbindung mit einem Strahlungsmeßgerät (FH 49 ¹⁾) und einem Zeitdrucker (FH 449 ¹⁾) die automatische Messung von bis zu 100 Proben bei vorwählbarer Impulszahl und damit konstantem statistischem Fehler erlaubt.

Die Aufnahme der gezeigten Szintigramme erfolgte mittels eines mechanisch registrierenden Szintigraphen ("Nukleograph" ⁴⁾ mit Kristall von 50 x 50 mm in großer Bleiabschirmung) in Verbindung mit einem Impuls-Zeit-Analysator ⁴⁾, der durch Subtraktion einer vorwählbaren Impulsrate eine Verminderung des Untergrunds und damit einen besseren Kontrast des Szintigramms gibt. Das Gerät erlaubt die Abtastung des interessierenden Körperabschnittes im Maßstab 1:1, 1:2 und 1:3, selbstverständlich mit verschiedenen Abtastgeschwindigkeiten.

- 1) Friesecke und Höpfner GmbH, Erlangen-Bruck
- 2) Kienzle Apparate GmbH, Villingen/Schwarzwald
- 3) Intertechnique, Département Nucléaire, Boulogne-Billancourt/Seine
- 4) Siemens-Reiniger-Werke AG, Erlangen
- 5) Picker X-Ray-Corporation, Cleveland (vertreten durch Deutsche Picker GmbH, Espelkamp-Mittwald)

c) Mathematische Verfahren

Im folgenden sind die mathematischen Beziehungen formuliert, auf die bei der Auswertung der Versuchsdaten öfter zurückgegriffen wird, weitere Ableitungen werden jeweils im unmittelbaren Zusammenhang mit den Ergebnissen besprochen.

1. Numerische Berechnung einer einfachen Exponentialfunktion

$$y = a \cdot e^{-k \cdot t} \quad \text{mit der Beziehung } k = \frac{\ln 2}{T/2} = \frac{0,69315}{T/2}$$

durch Bestimmung der Regression der halblogarithmisch transformierten Werte

$$m = \frac{\sum x_i \log y_i - \frac{(\sum x_i)(\sum \log y_i)}{N}}{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{N}}$$

mit y_i Impulsrate zur Zeit x_i (in Minuten)

N Zahl der Wertepaare

m Regressionskoeffizient;

da zur Berechnung zweckmäßiger Weise dekadische Logarithmen benutzt werden, folgt aus m der Koeffizient der Exponentialfunktion nach

$$k = (\ln 10) \cdot m = 2,303 \cdot m$$

Ein entsprechender Ansatz gilt für die ansteigende Funktion

$y = a \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$, wenn statt des Meßwertes y_i dessen Differenz gegen das Maximum, also $a - y_i$, eingesetzt wird.

Verwendet man schließlich statt $\log y_i$ den Wert y_i , so erhält man den linearen Regressionskoeffizienten, z.B. der Exkretion.

2. Trennung der Impulszahlen zweier Nuklide unterschiedlicher Zerfallskonstante durch zweimalige Messung im zeitlichen Abstand t :

$$\text{Aus} \quad A_0 = P_0 + Q_0$$

$$A_t = f_P \cdot P_0 + f_Q \cdot Q_0$$

$$\text{folgt } P_0 = \frac{A_0 \cdot f_Q - A_t}{f_Q - f_P} \quad \text{und} \quad Q_0 = \frac{A_t - A_0 \cdot f_P}{f_Q - f_P}$$

wobei A_0 und A_t die zu den Zeitpunkten 0 und t gemessenen Impulszahlen, P_0 und Q_0 die zur Zeit 0 vorhandenen gesuchten Teilaktivitäten sind und f_P und f_Q die beiden Nukliden entsprechenden, bekannten, Zerfallsfaktoren darstellen.

Zu einem ähnlichen Ansatz führen Meßergebnisse, in welchen ebenfalls zwei Teilaktivitäten enthalten sind, die sich gegenseitig beeinflussen, z.B. bei spektrometrischer Messung in zwei Kanälen: Ergeben die Eichmessungen für Nuklid P die Impulsraten P'_I , in Kanal I und P'_{II} in Kanal II, für Nuklid Q entsprechend Q'_I und Q'_{II} , so gilt für die unbekannten Teilaktivitäten des zu messenden Präparats mit $p = P'_{II}/P'_I$ und $q = Q'_I/Q'_{II}$

$$A_I = P + q \cdot Q$$

$$A_{II} = p \cdot P + Q,$$

$$\text{woraus folgt} \quad P = \frac{A_I - q \cdot A_{II}}{1 - p \cdot q} \quad \text{und} \quad Q = \frac{A_{II} - p \cdot A_I}{1 - p \cdot q}.$$

3. Statistische Formeln:

arithmetischer Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

Varianz

$$s^2 = \frac{\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i}{N - 1}$$

$$\begin{array}{ll} \text{Standardabweichung} & s = \sqrt{s^2} \\ \text{Standardabweichung des} & \\ \text{Mittelwertes} & s_{\bar{x}} = s/\sqrt{N} \end{array}$$

Vergleich von Stichprobenmittelwerten nach der Nullhypothese

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D} \quad \text{mit} \quad s_D = \sqrt{\frac{s_{x,x'}^2}{N} + \frac{s_{x',x'}^2}{N'}} \\ = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \sum x + \sum x'^2 - \bar{x}' \sum x'}{N + N' - 2}} \cdot \sqrt{\frac{N + N'}{NN'}}$$

wobei t nach Student tabellierte Wahrscheinlichkeit p
 x, N Werte der Versuchsgruppe
 x', N' Werte der Bezugsgruppe.
 (z.T. nach Diem /41/)

4. Eine beträchtliche Zahl von nuklearmedizinisch bereits eingeführten und noch auszubauenden diagnostischen Verfahren macht die Auswertung zusammengesetzter Exponentialfunktionen erforderlich. Die graphische bzw. halbgraphische Analyse ist wenig genau und erfordert zusätzlich zeitraubende numerische Verfahren, um die auftretenden Ungenauigkeiten (infolge der Statistik des radioaktiven Zerfalls, der biologischen Unsicherheit und schließlich des graphischen Verfahrens selbst) möglichst gering zu halten.

Es wurde daher eine numerische Auswertung zusammengesetzter Exponentialfunktionen unter Benutzung des elektronischen Digitalrechners Zuse 23 versucht, über welche - trotz des zunächst unbefriedigenden Ergebnisses - zu berichten ist.

Dem Maschinenprogramm zu Grunde gelegt wurde in Anlehnung an Willers /191/ die genäherte Darstellung einer vorgegebenen Funktion durch N Exponentialfunktionen. Der Gang sei nur skizziert.

Die angenommene Funktion $\bar{y}(x) = C_1 e^{\mathcal{J}_1^x} + C_2 e^{\mathcal{J}_2^x} + C_3 e^{\mathcal{J}_3^x}$ (für $N=3$)

läßt sich bei äquidistanten Meßwerten mit der Abszissendifferenz h und den Abkürzungen $e^{y_1 h} = u_1$ und

$C_1 e^{y_1(x_1 + (m-1)h)} = f_1$ darstellen als

$$y_m = f_1 + f_2 + f_3$$

$$y_{m+1} = f_1 u_1 + f_2 u_2 + f_3 u_3$$

⋮

$$y_{m+3} = f_1 u_1^3 + f_2 u_2^3 + f_3 u_3^3 ;$$

bzw. zur Ausschaltung eines konstanten Gliedes in gleicher Weise durch die entsprechenden Ordinatendifferenzen. Die Auflösung des Gleichungssystems erfolgt über die symmetrischen Funktionen als Fehlergleichungen und die Berechnung der Normalgleichungen nach der Methode der kleinsten Quadrate. Die aus den Normalgleichungen erhaltenen symmetrischen Funktionen führen schließlich als Koeffizienten eines Polynoms zu den gesuchten Koeffizienten y_1 der Exponentialfunktion. Auf die Bestimmung der Koeffizienten C_1 wurde zunächst verzichtet.

Prüft man das aus diesen Beziehungen aufgestellte Maschinenprogramm an einer nach den tabellierten Werten berechneten zusammengesetzten Exponentialfunktion, ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen dem zu erwartenden und dem tatsächlich erhaltenen Ergebnis. Bearbeitet man die aus der Untersuchung von Patienten erhaltenen Meßwerte auf die gleiche Weise, so finden sich die in Tabelle I des Anhanges aufgeführten Ergebnisse. Bei Gegenüberstellung zu den graphisch erhaltenen Lösungen handelt es sich dabei um wenig befriedigende Aussagen. Auf die Ergebnisse im einzelnen ist in den Abschnitten IV und VIII einzugehen.

IV. Experimentelle und klinische Ergebnisse zur Kinetik der leberpflichtigen Entnahme von Au^{198} -Kolloid.

a) tierexperimentelle Untersuchungen

Mit dem Ziele einer Standardisierung der Au^{198} -Untersuchungsmethode wurde eine Reihe von Tierversuchen an der Ratte und am Hund ausgeführt. Dabei sollte geprüft werden die tatsächlich hepatische Extraktion bei Normaltieren und ihre Beeinflussung durch akute Leberzellschädigung, die Kinetik der Entnahme, sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

1. das absolute Extraktions- und Anreicherungsvermögen für Au^{198} -Kolloid bei der Ratte

Zunächst ist für das zu diagnostischen Zwecken vorgesehene Au^{198} -Kolloid die Quote der absoluten Leberauffang zu bestimmen, um zu prüfen, in wie weit das Präparat den in Abschnitt II aufgestellten Grundforderungen für Clearancezwecke, besonders der streng organpflichtigen Entnahme, genügt. Zu diesem Zwecke eignet sich die Ratte als Versuchstier, bei welchem einerseits die i.v. Injektion der zu prüfenden Testdosis möglich und andererseits die Aktivitätsmessung technisch günstig ausführbar ist.

Bei zwei Gruppen von 6 bzw. 5 Tieren wurde der Einfluß zweier unterschiedlicher Au^{198} -Kolloidchargen auf das absolute Extraktions- und Anreicherungsvermögen geprüft. Methodisch wurde so verfahren, daß 30 Minuten nach intravenöser Injektion der Testsubstanz in einer Dosierung von 2-5 Mikrocurie (in einem Volumen von maximal 1 ml) die Ratte getötet und hepatektomiert wurde, weiter wurde bei den späteren Versuchen der Schwanz vom Körper des Tieres abgesetzt. Die Aktivitätsmessung erfolgte für einen aliquoten Anteil der Leber im Bohrlochkristall, für den Restkörper und den Schwanz des Tieres getrennt in der Ringschale gegen ein im Volumen entsprechendes Standardpräparat. Diese Methode führt zum Wiederauffinden von 98 bis 102% der injizierten Aktivität ohne die technisch unangenehme Homogenisierung des Tieres, während die vorher benutzte Messung von Leber und übrigen Gesamtkörper einschließlich des Schwanzes aus geometrischen Gründen nicht voll befriedigte.

Die Einzelergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Mittelwerte $\pm s_{\bar{x}}$ für den korrigierten prozentualen Anteil der injizierten Dosis in der Leber ergeben sich für die Normalgruppen (gr.I und bl.I) zu $90,10 \pm 0,30\%$, bzw. $93,34 \pm 0,69\%$, die entsprechende im Restkörper geraffte Fraktion beträgt $8,74 \pm 0,39\%$ für Gruppe gr.I (2/D3 - einschließlich Schwanz gemessen) und $5,76 \pm 0,47\%$ für Gruppe bl.I (3/D3 - mit getrennter Messung des Schwanzes).

Der Einfluß einer akuten Leberschädigung auf das absolute Extraktions- und Anreicherungsvermögen wurde ebenfalls in 2 Gruppen von je 4 Tieren in der obengenannten Versuchsanordnung unter Benutzung derselben Kolloidzubereitungen geprüft (Tab.2 untere Hälfte). Es errechnet sich ein Mittelwert der korrigierten Leberraffung von $86,88 \pm 1,34\%$ für Gruppe ge. und von $91,83 \pm 0,90\%$ für Gruppe gr.II; die entsprechenden Prozentwerte der korrigierten injizierten Dosis im Restkörper betragen $12,93 \pm 1,34\%$ bzw. $8,63 \pm 1,16\%$. Bei der statistischen Prüfung nach der Nullhypothese ergibt sich weder für die beiden CCl_4 -Einzelgruppen ge. und gr.II gegenüber den mit demselben Kolloid behandelten Normalgruppen gr.I und bl.I, noch für das gesamte Normalkollektiv zur CCl_4 -Gesamtgruppe ein signifikant unterschiedliches Verhalten. Dies gilt sowohl für die Leberraffung wie die Aktivität im Restkörper.

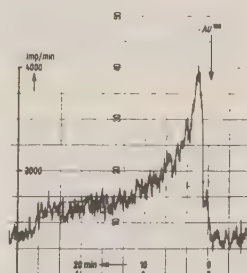
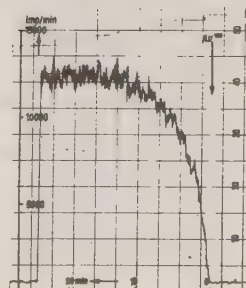


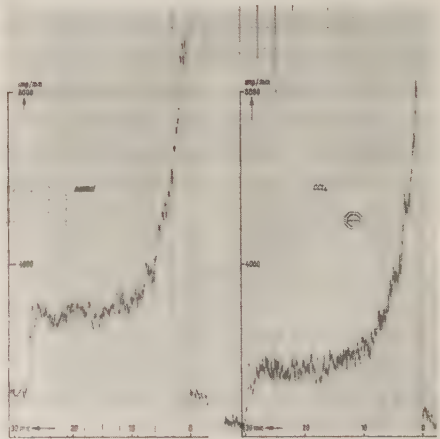
Abb.5: vergleichende Oberflächenaktivitätsmessung über Hals (oben) und Leber (unten) bei der Ratte nach intravenöser Au-198-Kolloid-Gabe



2. die Au^{198} -Raffung bei der Ratte in vergleichender Oberflächenmessung

Um Informationen über die Kinetik der Entnahme des Goldkolloids bei der Ratte in quantitativer Hinsicht bei verschiedener Untersuchungsweise zu gewinnen, wurden vergleichende Oberflächenaktivitätsmessungen über der Leber und dem Hals des Tieres, entsprechend dem peripheren Blut, vorgenommen. Es wurden wiederum zwei Hauptgruppen gebildet, 19 unbeeinflusste Normaltiere mit Variation des Kolloids und seiner Verdünnung und 8 Tiere unter CCl_4 -Intoxikation. Einen Eindruck von der Geschwindigkeit der peripheren Clearance und ihrer Beziehung zur Leberaffung des Kolloids vermittelt Abbildung 5, während Abbildung 6 eine Gegenüberstellung zweier Registrierkurven der peripheren Impulsrate (gemessen über dem Hals) bei einem Normaltier und nach CCl_4 -Intoxikation zeigt.

Abb.6: über dem Hals registrierte Impulsrate nach intravenöser Au^{198} -Kolloid Injektion bei der Ratte: Normaltier (links) - nach CCl_4 -Intoxikation (rechts)



Die Auswertung dieser Registrierkurven erfolgte graphisch nach halblogarithmischer Transformation. Dafür können bei der peripheren, abfallenden Kurve unmittelbar die Meßwerte verwandt werden, während bei der ansteigenden Kurve der Leberaffung die Differenz gegen das Speichermaximum zur Gewinnung der Eliminationskonstanten führt (siehe III.)

Die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen - der in Tabelle 3 im einzelnen dargestellten Untersuchungen - lassen sich tabella-

risch wie folgt zusammenfassen.

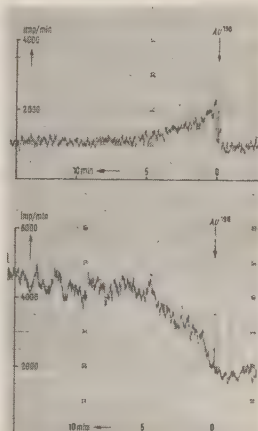
Lfd. Nr.	Untersuchungsgruppe	$k'_{\text{Hals}} (\text{min}^{-1})$	$k'_{\text{Leber}} (\text{min}^{-1})$	$k'_{\text{Leber}}/k'_{\text{Hals}}$
1-7	Normaltiere/ Variation des p_{H} -Wertes	$0,917 \pm 0,098$	$1,115 \pm 0,123$	$1,23 \pm 0,065$
8-19	Normaltiere/ Glukose	$0,853 \pm 0,067$	$0,964 \pm 0,077$	$1,14 \pm 0,041$
1-19	Normaltiere/ gesamt	$0,876 \pm 0,055$	$0,102 \pm 0,066$	$1,17 \pm 0,039$
20-27	CCl_4 -Intoxikation	$0,878 \pm 0,057$	$0,900 \pm 0,066$	$1,03 \pm 0,051$

Bei 5 von 19 Normaltieren findet sich peripher und hepatisch, bei weiteren zwei Tieren nur über der Leber eine Eliminationskonstante größer als 1,0, welche definitionsgemäß nicht erlaubt ist, da sie einem Leberstromvolumen von mehr als 100% des Herzminutenvolumens entspräche. Bei dem bei der Ratte wesentlich rascher als beim Menschen ablaufenden Entnahmevergange und dem mit 0,5 bis 1,0 ml relativ großen injizierten Volumen bieten diese Versuche die Möglichkeit, den Einfluß der Durchmischung auf die Kinetik der Leberaufnahme und den Wert der Eliminationskonstanten zu demonstrieren.

3. die Au^{198} -Raffung beim Hund in vergleichender Oberflächenmessung sowie bei in vitro-Messung von Venenblut

Die entsprechenden Verhältnisse beim Hund wurden in methodisch gleicher Weise geprüft, wobei zusätzlich die Halbwertszeit des Aktivitätsabfalls im Venenblut (Vena cubitalis) blutig bestimmt

Abb.7: vergleichende Oberflächenaktivitätsmessung über Hals (oben) und (unten) beim Hund nach intravenöser Au^{198} -Kolloid-Gabe



wurde. Eine Registrierkurve nach Gabe von $10 \mu\text{C Au}^{198}$ zeigt Abbildung 7. Als technische Schwierigkeit erwies sich die Registrierung der Leberimpulsrate am Tier in der wünschenswert möglichst oberflächlichen Trapanal-Narkose. Geringe Verschiebungen des Hundes, mit seinem steilen Thorax, gegen den Detektor erwiesen sich als störend für die Auswertung. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, findet sich in 4 von 12 Untersuchungen über dem Hals und einmal über der Leber ein, hier wahrscheinlich artifizieller, Konstantenwechsel der Exponentialfunktion bei eindeutig bestimmbarer Halbwertszeit im Venenblut. Bildet man die Mittelwerte sämtlicher Versuche ohne Berücksichtigung der, hier unerheblichen, pharmakologischen Einwirkung für die einzelnen Meßwerte, so steht einer Eliminationskonstanten von $0,347 (\text{min}^{-1})$ über dem Hals eine solche von $0,458 (\text{min}^{-1})$, aus der Leberanflutungskurve berechnet, gegenüber. Das Verhältnis $\bar{k}_{\text{Leber}}/\bar{k}_{\text{Hals}}$ beträgt 1,32.

b) Beobachtungen am Menschen

Die Halbwertszeiten der peripheren Verschwindekurve, auf unterschiedliche Art gemessen, und der hepatischen Aufnahmefunktion für Au^{198} -Kolloid stimmen im Tierversuch nicht überein. Bei einer Gruppe von Patienten sollte daher geprüft werden, ob die an verschiedenen Körperpunkten gemessenen Eliminationskonstanten in einer Beziehung zueinander stehen, inwieweit diese Beziehung beim Einzelindividuum konstant bleibt und innerhalb einer größeren Patientenzahl vergleichbar ist, sowie welche Meßweise die besten und reproduzierbarsten Ergebnisse verspricht.

Vergleicht man das Verhältnis $\bar{k}_{\text{Blut}} / \bar{k}_{\text{Leber}}$ in der Gesamtgruppe (Tabelle 5), so ergibt sich ein Mittelwert von 77,8%, bzw. ein Faktor von 1,29, d.h. die aus der Leberanflutungskurve errechnete Eliminationskonstante ist wiederum größer als die im Vollblut bestimmte. Stellt man die beiden besprochenen Werte der über dem linken Oberschenkel gemessenen Verschwinderate des Kolloids gegenüber, so ist auch diese in allen Fällen etwas rascher als die blutig gemessene.

Bei den 6 Patienten lfd.Nr.1-27 der Tabelle 5, bei welchen aus klinischen Gründen (Ausführung einer Leberszintigraphie, Au^{198} -Therapie) die Applikation einer höheren Kolloiddosis erforderlich

war, wurde diese fraktioniert gegeben, um folgende Fragen zu beantworten:

1. Gelten die für die Gesamtgruppe aufgezeigten Beziehungen zwischen Plasmaverschwindkurve und Leberaufbaukurve auch unter dieser Variation der Bedingungen oder erfolgt ein Konstantenwechsel?
2. Besteht für das Radiogoldkolloid innerhalb des untersuchten Dosisbereichs eine Abhängigkeit der Entnahmegeschwindigkeit von der Kolloidmenge?
3. Ändert sich die Entnahmefunktion in einer einheitlichen Richtung?
4. Welche Aussagen über die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse erlauben diese wiederholten Untersuchungen?

Die Mittelwerte der Einzeluntersuchungen ergeben eine Reihenfolge im Sinn ansteigender Eliminationskonstanten von

$$K_{\text{Vollblut}} 0,161(\text{min}^{-1}) / K_{\text{Peripherie}} 0,191(\text{min}^{-1}) / K_{\text{Leber}} 0,207(\text{min}^{-1})$$

Abbildung 8 zeigt für den Patienten T.K., bei dem der breiteste Dosisbereich zwischen 10 und 1 000 μC (bei einer Gesamtdosis von 1680 μC) beobachtet werden konnte, die Gegenüberstellung der Leberaufnahme-Kurven (oben) und der über dem linken Oberschenkel gemessenen peripheren Verschwinderate.

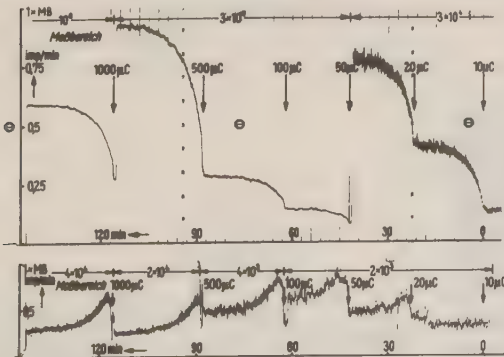


Abb.8: kontinuierlich registrierte Impulsrate über der Leberoberfläche und der Peripherie (li. Oberschenkel) bei wiederholter Gabe von Au-198-Kolloid in steigender Dosierung

k_{Leber} errechnet sich in diesem Falle zu 0,193 bis 0,231/min (Mittelwert 0,217), $k_{\text{Peripherie}}$ zu 0,165 bis 0,239/min (Mittelwert 0,198), blutig gemessen finden sich k -Werte zwischen 0,136 und 0,169/min (Mittelwert 0,151).

Zwei weitere entsprechende Untersuchungen sind in den Abbildungen 9 (Patient S.K. der Tab.5) und 10 (Patient K.J.) dargestellt. Es handelt sich hier ebenfalls um wiederholte Au^{198} -Gaben in steigender Dosierung und Kontrolle nach 21 bzw. 19 Tagen.

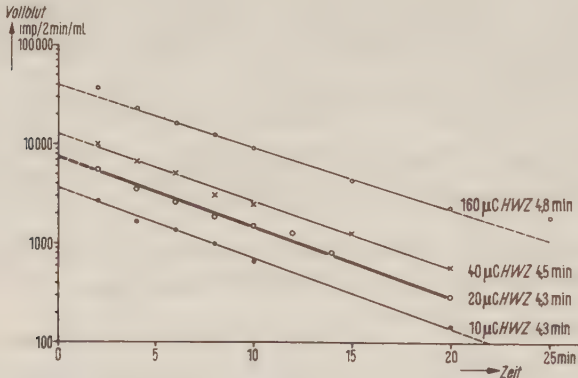


Abb.9: Aktivitätsabfall im Venenblut nach wiederholter Gabe von Au^{198} -Kolloid in steigender Dosierung bei demselben Probanden (die dünn ausgezogenen Geraden entsprechen Untersuchungen in unmittelbarer zeitlicher Folge, die kräftig ausgezogene Linie einer Untersuchung nach 21 Tagen)

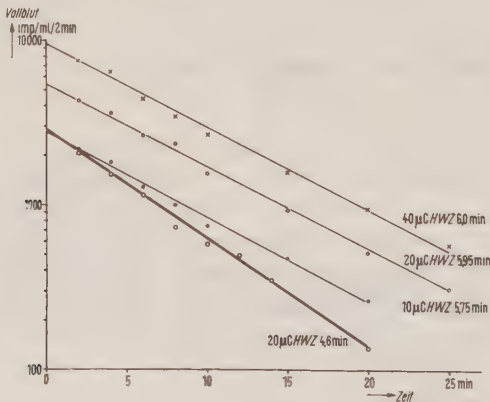


Abb.10: Aktivitätsabfall im Venenblut nach wiederholter Gabe von Au^{198} -Kolloid in steigender Dosierung bei demselben Probanden (die dünn ausgezogenen Geraden entsprechen Untersuchungen in unmittelbarer zeitlicher Folge, die kräftig ausgezogene Linie einer Untersuchung nach 19 Tagen)

Während im Falle S.K. Übereinstimmung der Eliminationskonstanten besteht, findet sich für K.J. bei der Spätkontrolle eine mit einem k von 0,151 gegenüber dem Mittelwert von 0,128/min der Voruntersuchungen gering beschleunigte Entnahme.

Für die kinetische Analyse der zunächst sehr einfach erscheinenden Au^{198} -Kolloid-Aufnahmekurve der Leber besteht darüberhinaus eine Reihe offener Fragen:

1. die Raffung innerhalb der ersten 1-2 Minuten nach Injektion der Testsubstanz, ehe eine gleichmäßige Durchmischung des Kolloids im Gesamtblut erfolgt ist;
2. die Auswirkung des abfallenden Blutspiegels;
3. der Einfluß der Aktivität in dem, die Leber durchströmenden Blut - im Idealfall der vollständigen oder wenigstens nahe bei 100% gelegenen Entnahme unerheblich, da sämtliches radiogoldhaltige Blut, welches einmal in die Leber kommt, dort geklärt wird und die einmal in den Detektorbereich gekommene Aktivität diesen nicht mehr verläßt. (Andere Bedingungen bestehen bei der nur teilweisen Entnahme, wobei evtl. die Extraktionsrate noch veränderlich ist.)

3. die Untersuchung der Initialphase der Raffung

Sowohl bei der Radiogold- als auch bei der später zu besprechenden J^{131} -RB-Untersuchung finden sich immer wieder Leber-Zeit-Aktivitätskurven, die in den ersten 1-2 Minuten nach Injektion der Testsubstanz ein schwer deutbares Verhalten aufweisen.

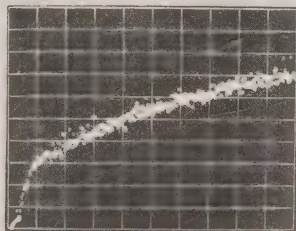
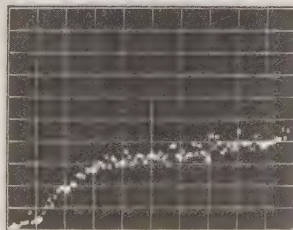


Abb.11: Registrierung der Initialphase der Au^{198} -Raffung in der Leber nach intravenöser Gabe von 250 Mikrocurie Au^{198} -Kolloid: 400 sec nach Injektion (oben) - vergrößerte Darstellung der ersten 100 sec nach Injektion (unten)



Aus der experimentellen Untersuchung der Initialphase (Abb.11) kann geschlossen werden, daß innerhalb der ersten 400 Sekunden nach Injektion im Untersuchten Leberabschnitt sowohl die Arm - Arteria hepatica - Leberzeit als auch die Arm - Vena portae - Leberzeit bestimmt werden kann. Die angegebene Verwendung des Kernspeichers des Vielkanalanalysators in der für Flugzeitmessungen vorgesehenen Schaltung stellt eine trägheitslose Impulsregistrierung dar, welche gegenüber sämtlichen direkten Registrierverfahren, einschließlich der oszilloskopischen, den Vorteil der Impulsspeicherung, mit der Möglichkeit der Auswertung ohne Verlust der Primärinformation, bietet. Gegenüber dem Magnetbandspeicher dürfte die von einer mechanischen Laufgeschwindigkeit unabhängige Zuordnung der Impulse zu einem definierten Zeitintervall durch elektronische Umschaltung auf die nächste Speicherzelle eine nicht unwesentliche Vereinfachung darstellen.

4. die quantitative Beobachtung der extrahepatischen Raffung
Weiter wurde nach einem Weg gesucht, die extrahepatische Au¹⁹⁸-Kolloidentnahme näher zu klären und, wenn möglich, zu objektivieren. Hierfür erwies sich eine einfache Versuchsanordnung zur Aufnahme des Aktivitätsprofils des Gesamtkörpers des Untersuchten unter Verwendung eines Schlitzkollimators in Verbindung mit dem Szintigraphen als geeignet. Drei Beispiele derartiger Aktivitätsprofile nach abgeschlossener Au¹⁹⁸-Raffung zeigt Abbildung 12, jeweils rechts in Rücken- und links in Bauchlage des Untersuchten.

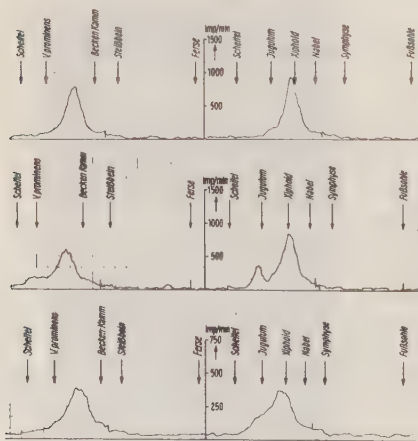


Abb.12: Aktivitätsprofile nach abgeschlossener Au-198-Kolloid-Raffung (li. in Bauch-, re. in Rückenlage): (oben) bei einem Lebergesunden, (Mitte) bei einem Lebergesunden mit Radiojodtest der Schilddrüse, (unten) bei einem Patienten mit Lebercirrhose

In den beiden Normalfällen (oben und Mitte der Abbildung) kommt, bedingt durch die überwiegend ventrale Lage des Lebergewebes, eine in Rückenlage um etwa ein Drittel höhere, gering asymmetrische Verteilung, beginnend oberhalb des Nabels und endend unterhalb des Jugulum, zur Darstellung. Beim zweiten Fall war ein Radio-Jodtest der Schilddrüse (mit einer applizierten Dosis von $20 \mu\text{C J}^{131}$) vorausgegangen. Dieser Befund kann zur Eichung für detektornähe und detektorferne Lage des speichernden Organs benutzt werden. Im Fall einer Lebercirrhose (unten) findet sich insgesamt eine breitere Verteilung, wobei die ab der Symphyse bis über die Vertebra prominens hinausreichende Erhöhung der Impulsrate auf eine extrahepatische Speicherung (wohl besonders in der Wirbelsäule) schließen läßt.

5. Szintigraphie

Die Szintigraphie der Leber als morphologische Untersuchungsmethode im Anschluß und als mögliche Ergänzung von Clearanceverfahren kann in diesem Rahmen nur kurz gewürdigt werden. Technisch handelt es sich bei der Aufnahme eines Szintigramms um die mechanische oder photographische Aufzeichnung einer Aktivitätsverteilung innerhalb des Gesamtkörpers oder einzelner Körperabschnitte durch Abtastung mittels eines eng kollimierten Strahlungsdetektors mit gleichförmiger Laufgeschwindigkeit. Ein Beispiel eines Leber-

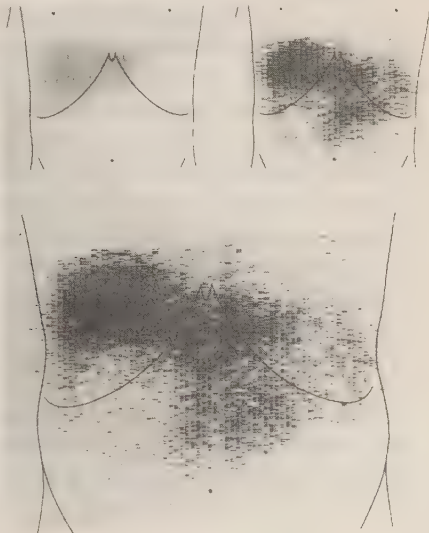


Abb.13: Szintigramme der menschlichen Leber nach Au-198-Kolloid in Rückenlage des Untersuchten: (oben li.) Normalbefund, (oben re.) ausgedehnte Metastasierung bei Abtastung 1:2; (unten) Wiederholung der letzten Untersuchung bei Abtastung 1:1

szintigramms nach Au^{198} -Kolloidgabe (100 μC) gibt Abbildung 13 (links oben). Diesem Normalbefund gegenübergestellt ist (rechts oben) ein eindrucksvoller pathologischer Befund. Wir sehen hier nach 200 μC Au^{198} einen räumlich ausgedehnten Raffungsdefekt im Bereich des caudalen Abschnittes des rechten Leberlappens bei erheblicher Vergrößerung des Gesamtorgans und nicht völlig homogener Goldraffung. Noch deutlicher stellt sich der Befund im unteren Teil der Abbildung dar, welcher dieselbe Patientin bei Abtastung im Verhältnis 1:1 zeigt. Die szintigraphische Diagnose eines malignen raumfordernden Prozesses wurde autoptisch als eine Hypernephrommetastasierung bestätigt. Von besonderem Interesse für die Methodik der Clearanceuntersuchung war dieser Fall, da er funktionsdiagnostisch eine praktisch normale Verschwinderate der Testsubstanz über der A.femoralis und im Venenblut zeigte bei nahezu völlig fehlender Leberraffung. Auf Grund des Szintigramms ist dieser widersprüchliche Befund damit erklärt, daß der in der üblichen Weise bleiabgeschirmte Detektor innerhalb des gemessenen Raumwinkels nur das nicht raffende Tumorgewebe erfaßte. Auf die Szintigraphie nach J^{131} -Radiobengalrot und eine Gegenüberstellung der beiden Verfahren sowie ihre speziellen Vorzüge und allgemeinen Schwierigkeiten wird in Abschnitt VI eingegangen.

Abschließend ist eine Abschätzung der mit der Radiogold-Untersuchung verbundenen Strahlenbelastung zu geben. Sie beträgt für die funktionsdiagnostische Untersuchung bei Gabe von 10 μC , einem Lebergewicht von 1 500 g und fehlender Ausscheidung, also rein physikalischem Zerfall, für die beta-Komponente des Isotops 0,45 rad, für den gamma-Anteil näherungsweise 0,18 rad. Die Werte stimmen größenordnungsmäßig gut mit den von Girolami /65/ angegebenen (etwa 0,4 rep/10 μC) überein. Die Methode liegt damit unter oder höchstens im Bereich der mit konventionellen Röntgenuntersuchungen verbundenen Strahlenbelastung des Untersuchten und um wenigstens 2 - 3 Zehnerpotenzen unter den Au^{198} -Kolloiddosen, für die Becker und Fliedner /5/ und Fliedner und Stodtmeister /56/ eine Strahlenwirkung nachweisen konnten.

Neben der systematischen Untersuchung der Beziehung zwischen den auf verschiedene Weise gemessenen Eliminationskonstanten für Au^{198} -Kolloid beim Menschen und bei Versuchstieren, worüber bisher nur

einzelne Angaben vorlagen (Stroun, Meykadeh und Wenger /162/, Riddell, Mc Alister, Osborn und Griffiths /133/), sowie der weitgehenden Dosisunabhängigkeit und Reproduzierbarkeit des Verfahrens für die Einzelcharge erscheinen in diesem Abschnitt methodisch wichtig:

1. Die Registrierung der Initialphase der Raffung im Hinblick auf die bisher Clearanceverfahren praktisch unzugängliche Trennung von Arteria hepatica- und Pfortader-Durchströmung. Mit konventionellen Methoden im Tierversuch liegen hierzu die Arbeiten von Schwiegk /147/, Tygstrup, Winkler, Mekengaard und Andreasson /175/, Condon, Nyhus, Chapman und Harkins /33/, Torrance /167/ u.a. vor. Erste Versuche unter Verwendung von Radio-Gold gehen auf Ueda /176/ zurück. Als weiterer Beitrag sind Arbeiten von Mena, Benett, Kivel, Scallan und Mellinkoff /107/ und von Crane, Holloway, Adams und Woodward /35/ zu nennen, die mit J^{131} -Humanalbumin vergleichbare Vena cubitalis - Arteria hepatica - und Pfortader-Zeiten fanden. Als Nachteil dieser Methode ist ihr verhältnismäßig geringer Informationsgehalt bei relativ hoher Gesamtkörper-Strahlenbelastung zu nennen.

2. Die angegebene Kontrollmöglichkeit der extrahepatischen Au¹⁹⁸-Raffung zum Ausschluß von Fehlaussagen in pathologischen Fällen entkräftet einen wichtigen Einwand (Playoust und Boden /125/) gegen die Kolloid-Methoden.

V. Dauerinfusionen zur Untersuchung der Kolloid- und Farbstoff-Clearance.

Den Übergang von den Beobachtungen zur Au^{198} -Kolloid-Clearance auf die J^{131} -RB-Farbstoff-Untersuchung stellt eine methodisch zusammengehörige Gruppe von Dauerinfusionen der Testsubstanzen dar. Bei Vergleich der üblichen Einmalinjektion mit der Dauerinfusion haben wir im ersten Falle einen plötzlichen Aktivitätsanstieg im kleinen Kreislauf, eine bereits mit dem ersten Einstrom aktivitätshaltigen Blutes beginnende hepatische Entnahme und eine nach 2-3 Minuten abgeschlossene Durchmischung, während bei der Dauerinfusion durch konstante Infusionsgeschwindigkeit ein Gleichgewichtszustand zu erreichen ist, der die mathematische Bearbeitung des oder der Entnahmevorgänge erleichtert.

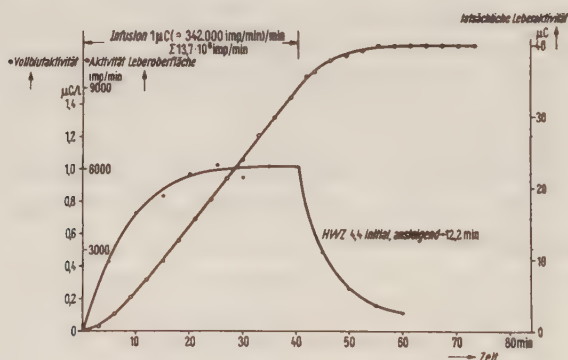


Abb.14: Verlauf der über der Leberoberfläche registrierten Impulsrate sowie der Blutaktivität während und nach intravenöser Dauerinfusion von Au^{198} -Kolloid bei einem Lebergesunden

Untersucht wurden die Verhältnisse bei Dauerinfusion der beiden leberpflichtigen Substanzen an 8 bzw. 6 Probanden (Tab. 6 und 7). Den typischen Verlauf der über der Leberoberfläche registrierten Impulsrate sowie der Blutaktivität während und nach intravenöser Dauerinfusion von Au^{198} -Kolloid in einer Rate von $1 \mu\text{C}/\text{min}$ (bis zu einer Gesamtdosis von $40 \mu\text{C}$) bei einem Lebergesunden zeigt

Abbildung 14. Nach einer, der Einstellung eines Gleichgewichts entsprechenden Zeit von wenigen (5 - 6) Minuten weist die über der Leberoberfläche registrierte Impulsrate einen linear verlaufenden Anstieg bis Infusionsende auf, während die Vollblutaktivität wesentlich langsamer einem 25 - 35 Minuten nach Infusionsbeginn erreichten Sättigungswert zustrebt. Dieser beträgt im Mittel bei Normalpersonen $1,10 \mu\text{C/l}$ gegenüber $1,28$ bei den Stichversuchen an Leberkranken für Au^{198} -Kolloid (die entsprechenden Zahlen für J^{131} -RB lauten: $2,52$ und $3,88 \mu\text{C/l}$). Nach

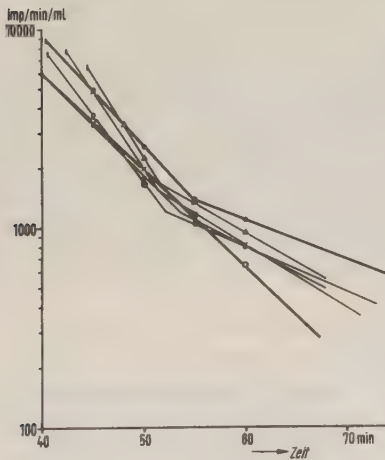
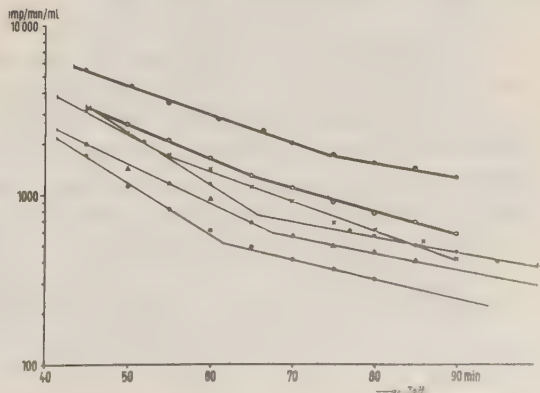


Abb.15: Abfall der Blutaktivität nach Beendigung einer 40-minütigen Au^{198} -Dauerinfusion ($1 \mu\text{C/min}$) bei 4 Normalpersonen (dünne Linien) und 2 Leberkranken (kräftige Linien)

Infusionsende steigt die Leberimpulsrate in ähnlicher Weise wie nach Einmalinjektion bis zum Erreichen des Maximums an, die Voll

Abb.16: Abfall der Blutaktivität nach Beendigung einer 40-minütigen J^{131} -RB-Dauerinfusion ($1 \mu\text{C/min}$) bei 4 Normalpersonen (dünne Linien) und 2 Patienten mit Lebercirrhose (kräftige Linien)



blutaktivität fällt nach Au^{198} mit einer mittleren Halbwertszeit von zunächst 4,5 min, die sich verlängert auf 11,1 min bei den Normalfällen 1-4 (Au^{198} Sa), auf 50,0 min bei den Normalfällen 7 u. 8 (Au^{198} D 1). Die Zahlen für J^{131} -RB: in Normalfällen HWZ_I 11,0 min, HWZ_{II} 26,6 min; bei 2 Fällen von Lebercirrhose 16,5 min und 28,2 min. Wie aus den Abb. 15 und 16 ersichtlich, liegen die Klärkurven der pathologischen Fälle (kräftig ausgezogene Linien) für beide Testsubstanzen höher und weisen den langsamsten Abfall auf. Eine Originalregistrierungskurve zeigt Abb.17.

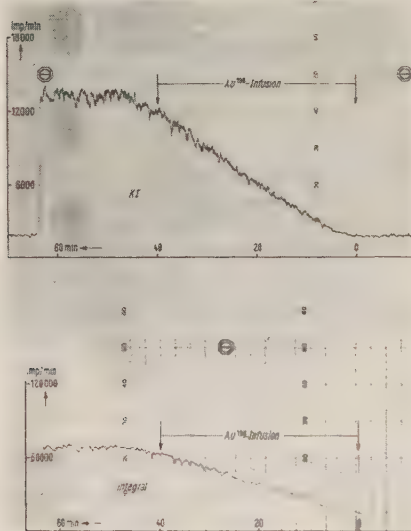


Abb.17: Oberflächensimpulsrate über der Leber, diskriminierend gemessen (oben) und integral registriert (Mitte), während und nach Au^{198} -Kolloid-Dauerinfusion

Bei der Untersuchung wurde während und nach Au^{198} -Kolloid-Infusion die Oberflächenimpulsrate über der Leber, diskriminiert im Photopeak des Goldes (Kanalbreite 8%), und gleichzeitig die integrale Impulsrate registriert. Hingewiesen sei auf das Plateau, das sich etwa 10 Minuten nach Infusionsende als Ausdruck der abgeschlossenen Leberraffung des Isotops einstellt, sowie auf die Konstanz der spektrometrischen Messung.

Das unterschiedliche Verhalten der Leberimpulsrate während und

nach Dauerinfusion von Kolloid und Farbstoff ist in Abbildung 18

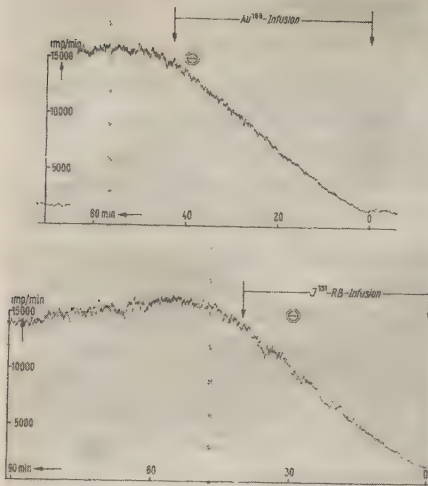


Abb.18: Gegenüberstellung der über der Leberoberfläche registrierten Impulsrate während intravenöser Au-198-Kolloid-(oben) und J-131-RB-Dauerinfusion (unten) bei demselben Probanden

an demselben Probanden gezeigt. Während das Kolloid (oben) nach Abschluß der Leberraffung eine konstante Impulsrate aufweist, fällt der markierte Farbstoff (unten) als Ausdruck der Exkretion aus der Leber ab. Zwei pathologische Befunde bei Dauerinfusion, in Abbildung 19, sind für Au¹⁹⁸ (oben) gekennzeichnet durch den verzögerten Anstieg nach Infusionsende bis

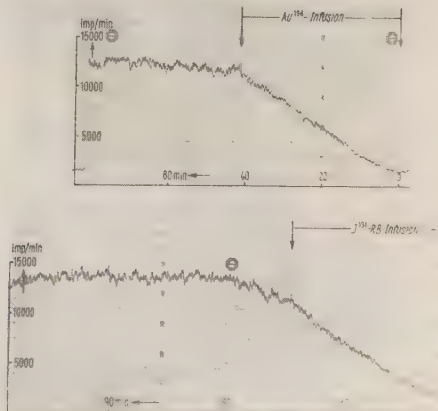


Abb.19: pathologische Befunde bei Dauerinfusion von Au-198-Kolloid (oben) und von J-131-RB (unten)

zum Erreichen des Plateaus, bei J^{131} -RB (unten) findet sich ein ebenfalls verzögerter Anstieg und eine fast fehlende Exkretion der Testsubstanz während der Untersuchungszeit.

VI. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Kinetik der leberpflichtigen Entnahme und Exkretion von J^{131} - und (J^{125})-RB.

Verabreicht man eine Testdosis von 5-10 μC J^{131} -RB als intravenöse Einzelinjektion und registriert die Impulsraten über dem peripheren Blut (linker Oberschenkel) und der Leberoberfläche, so findet sich bei Lebergesunden der in Abbildung 20 oben gezeigte Kurvenverlauf. Über der Peripherie zeigt sich

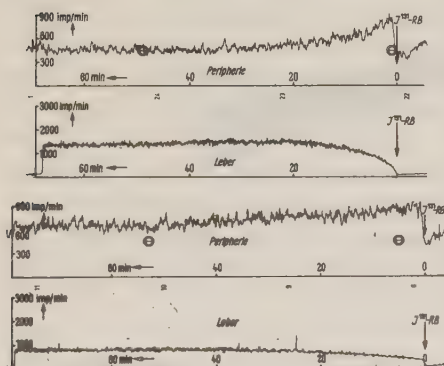


Abb.20: kontinuierlich registrierte Impulsrate über Leberoberfläche und Peripherie (li.Oberschenkel) nach intravenöser J^{131} -RB Injektion a) bei einem Lebergesunden (oben) - b) bei einem Fall von Lebercirrhose (unten)

ein exponentiell erscheinender, etwa 30 Minuten nach Injektion beendeter Abfall der Impulsrate, dem über der Leber ein etwa zum gleichen Zeitpunkt abgeschlossener, näherungsweise spiegelbildlicher Anstieg entspricht; nach einem mehr oder weniger ausgepräg-

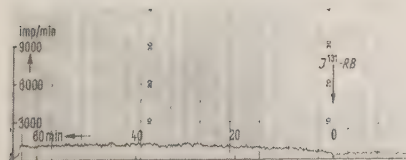


Abb.21: Impulsrate über der Leber nach i.v. J^{131} -RB-Injektion bei einem Patienten mit operativ gesichertem Pfortaderverschluß

ten Plateau folgt ein gegenüber dem Anstieg langsamerer Abfall der Aktivität. Vergleicht man diesen Normalfall mit dem Befund einer gesicherten Lebercirrhose (Abb.20 unten), so fällt hier erstens die wesentlich langsamere Verschwinderate, zweitens der verzögerte hepatische Anstieg und drittens der praktisch fehlende Abfall der Aktivität über der Leber nach Erreichen des Maximums auf. Einen kasuistisch wichtigen Befund bei einem Patienten mit operativ gesichertem Pfortaderverschluß zeigt Abbildung 21. Es besteht hier nur eine sehr geringe Leberraffung der Testsubstanz.

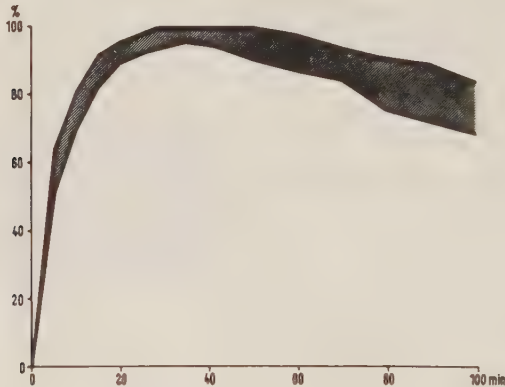


Abb.22: Normalbereich der über der Leberoberfläche registrierten Impulsrate nach i.v. Injektion von J-¹³¹-RB (Darstellung in % der Maximalspeicherung)

Soweit es sich in pathologischen Fällen um diese qualitativ erkennbaren Abweichungen vom Normalen handelt, ist eine diagnostische Aussage unschwer möglich. Hierfür kann der im Diagramm der Abbildung 22 dargestellte Normalbereich der über der Leberoberfläche registrierten Impulsrate nach J¹³¹-RB, angegebenen in Prozent der Maximalspeicherung, Verwendung finden. An Auswertearbeit ist lediglich erforderlich, die zu verschiedenen Unter-

suchungszeiten erhaltenen Meßwerte in % des Maximums auszudrücken und zu prüfen, ob der untersuchte Fall innerhalb des Normalbereichs gelegen ist.

Einer zuverlässig quantitativen Interpretation der J^{131} -RB-Leberimpulskurven stehen jedoch noch verschiedene Schwierigkeiten entgegen. Zur Klärung dieser offenen Fragen wurden die in den Tabellen 9-13 zusammengefaßten Untersuchungen an 23 Lebergesunden und 77 Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen angestellt.

Grundlage für eine kinetische Analyse ist die Blutaktivitätskurve. In Abbildung 23 sind zunächst die 3 Typen des nach J^{131} -RB-Injektion zu beobachtenden Abfalles der peripher registrierten Impulsrate im halblogarithmischen Raster dargestellt. Bei Typ I findet sich ein linearer Verlauf der Werte bis zum Untersuchungsende, der zweite Fall ist gekennzeichnet durch das Auftreten wenigstens zweier Halbwertzeiten mit Übergang von rascher zu langsamer Entnahme, beim dritten Typ schließlich läuft die anfänglich exponentielle Verschwindkurve in ein Plateau aus. Die gestrichelten Linien der Abbildung ergänzen jeweils die einem geraden Abschnitt entsprechende Exponentialfunktion. Wie bei den Ergebnissen des Abschnittes VIII gezeigt wird, stimmen diese 3 Typen des peripher beobachteten Aktivitätsabfalles mit den im Venenblut gemessenen überein. Die erste, bis heute nicht befriedigend be-

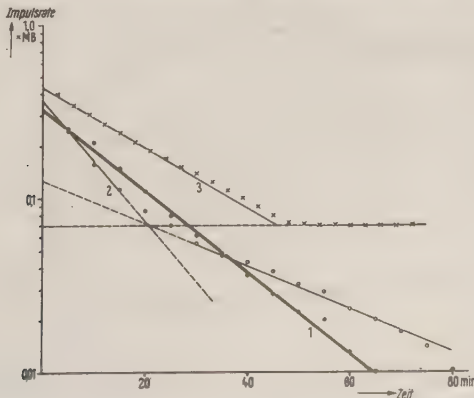


Abb.23: Gegenüberstellung der drei Typen der peripher registrierten Impulsrate nach J^{131} -RB-Injektion: 1 linearer Verlauf der halblogarithmisch transformierten Werte bis zum Untersuchungsende, 2 Wechsel von kürzerer zu längerer HWZ, 3 Übergang von anfänglicher HWZ in ein Plateau

kannte Beziehung bei der Auswertung von Leberaufnahmekurven ist der Einfluß der vom Detektor "gesehenen" Aktivität im strömenden Blut. Muß sich doch die hier anfangs vorhandene höhere Blut-Impulsrate so auswirken, daß die zu diesem Zeitpunkt geringen

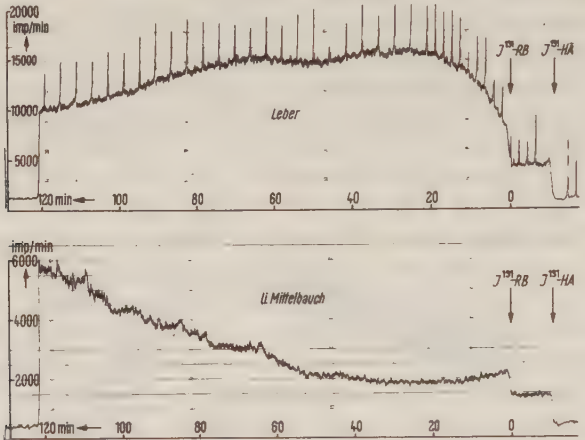


Abb.24: kontinuierlich registrierte Impulsrate über Leberoberfläche und Duodenum (li.Mittelbauch) nach Vorinjektion von J-131-Humanalbumin und anschließender J-131-RB-Gabe bei einem Patienten mit Hämochromatose

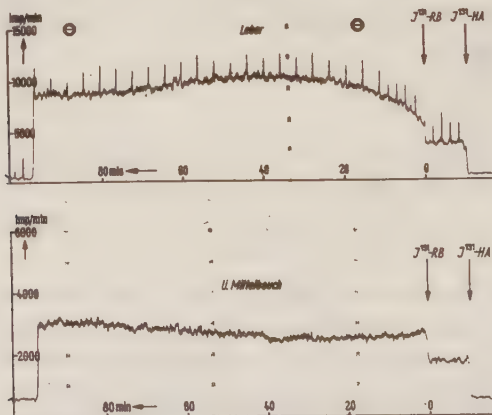


Abb.25: kontinuierlich registrierte Impulsrate über Leberoberfläche und Duodenum (li.Mittelbauch) nach Vorinjektion von J-131-Humanalbumin und anschließender J-131-RB-Gabe bei einem Patienten mit Lebercirrhose

Leber-Speicherwerte relativ stark nach oben verfälscht werden, während dies für spätere Meßpunkte bei relativ höherer Leberspeicherung und abgefallener Blutaktivität wesentlich weniger ins Gewicht fällt. Durch Vorinjektion einer längere Zeit in der Blutbahn verweilenden Substanz, möglichst markiert mit einem Isotop gleicher oder ähnlicher Gammastrahlung (z.B. J^{131} -Albumin), läßt sich das sog. "Gefäßbett" des untersuchten Lebervolumens (und des einstrahlenden Umgebungsgewebes) bestimmen (Westover, Greenfield und Norman /189/, Englert, Burrows und Ingelfinger /47/). Bekannt ist hierbei die nach Injektion und Durchmischung von $n \mu C$ Testsubstanz zur Zeit $t = 0$ über der Leber zu erwartende Impulsrate. Zwei Beispiele derartiger Untersuchungen liefern die Abbildungen 24 und 25, die Gesamtgruppe von 11 Patienten ist in Tabelle 8 enthalten. Es wurde den Probanden zunächst J^{131} -Humanalbumin ($4 \mu C$) intravenös injiziert. Mit zwei Szintillationszählern erfolgte die Registrierung der Impulsrate über der Leber in der üblichen Position und unter den üblichen Kollimationsbedingungen sowie zusätzlich über dem Mittelbauch mit einer die Leber ausschließenden Bleiabschirmung gleichen Öffnungswinkels. Weiter wurden Blutentnahmen vorgenommen. Nach der J^{131} -Albumin-injektion stellt sich entsprechend der raschen Verdünnung im Plasmaalbuminraum ein Plateau sowohl über der Leber als auch dem Mittelbauch ein. Injiziert man jetzt eine J^{131} -RB-Testdosis, so ist (auch bei absolut nicht gegen das J^{131} -Albumin-Präparat geeichter Aktivität) aus dem Verhältnis von Humanalbuminanstieg über dem Mittelbauch zum J^{131} -RB-Anstieg über dem Mittelbauch die durch den Einstrom der Testsubstanz in die Leber bedingte Impulsrate bekannt. Wir können unter Berücksichtigung der blutig gemessenen Halbwertszeit des peripheren Blutes so die reine Speicherrate der Leber berechnen. Der Blutabfall läßt sich in

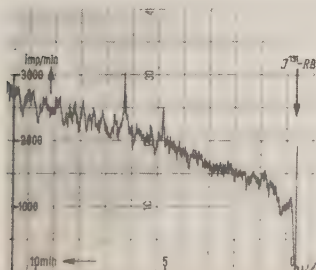


Abb.26: Impulsrate über der Leber in den ersten 10 min nach i.v. J^{131} -RB-Injektion bei einem Patienten mit Lebercirrhose

dieser ersten Phase übrigens mit hinreichender Genauigkeit auch aus der über dem Mittelbauch registrierten Kurve ermitteln.

Den seltenen und fast ausschließlich in pathologischen Fällen zu beobachtenden, initialen Anstieg der Leberimpulsrate mit nachfolgendem kurzfristigen Abfall der Kurve zeigt Abbildung 26 bei einem Patienten mit Lebercirrhose.

Der nächste, für die Kinetik der J^{131} -RB-Entnahmeverhältnisse wichtige Gesichtspunkt ist der Einfluß der Exkretion der Testsubstanz auf den Anfangsteil der Leber-Aktivitäts-Zeitkurve. Darauf aufbauend mußte an einem hinreichend großen Untersuchungsgut unter normalen und pathologischen Bedingungen, sowie pharmakologischer Beeinflussung, abgegrenzt werden, welche Parameter nutzbare Aussagen erlauben.

Experimentelle Untersuchungen am Hund.

Wie unter IV ausgeführt, bietet die Oberflächenaktivitätsmessung über der Leber beim Hund unter der aus physiologischen Gründen wünschenswerten möglichst oberflächlichen Trapanal-Narkose wegen der Anatomie des Hundes Schwierigkeiten. Wir beschränkten uns auf die Beobachtung des Aktivitätsablaufes im Venenblut und eine szintigraphische Darstellung der topographischen Verhältnisse der Leberspeicherung und Ausscheidung der Testsubstanz, um geometrische Gesichtspunkte berücksichtigen zu können.

Die Blutaktivitätskurve nach einmaliger J^{131} -RB-Injektion weist beim Hund, wie oben für den Menschen gezeigt, im allgemeinen einen nicht einfach exponentiellen Verlauf auf, sondern erfährt gegenüber der initial gültigen Exponentialfunktion eine Verzögerung des Abfalles. Der hierdurch gegebene "Knick" bei graphischer Auswertung der halblogarithmisch transformierten Messwerte tritt zwischen der 15. und 20. Minute p.i. auf. Die Kenntnis dieses Zeitpunktes ist wichtig, da eine rechnerische Berücksichtigung beider Exponentialfunktionen unzuverlässig ist und daher den Auswertungen nur die erste, schnellere Phase zugrunde gelegt wird. Bei der Auswertung der Simultanuntersuchung des Abschnittes VIII wurden daher für J^{131} -RB nur die innerhalb

der ersten 12 Minuten p.i. entnommenen Blutproben berücksichtigt.

Die szintigraphischen Verhältnisse bei Darstellung der Leber des Hundes sind gekennzeichnet durch die gegenüber dem Menschen andere Thoraxform mit Überwiegen des Sagitaldurchmessers gegenüber dem transversalen. Es wurden Szintigramme in drei Ebenen in Links- und Rechtsseitenlage sowie in Rückenlage des Tieres aufgenommen. (Abb.27)



Abb.27: szintigraphische Darstellung der Leber beim Hund (oben) nach J-¹³¹-RB-Gabe in Linksseitenlage, Rückenlage, Rechtsseitenlage sowie (unten - nach zusätzlicher Au-¹⁹⁸-Injektion) während der Farbstoffexkretion in den Dünndarm in Linksseitenlage und Rechtsseitenlage

Da in Vorversuchen mit Radiogold der Eindruck entstanden war, daß die im Oberbauch weit nach links und caudal reichende Speicherung der Milz entsprechen könnte, wurde eine Doppelmarkierungstechnik gewählt. 50 Minuten nach J¹³¹-RB-Gabe (40 Mikrocurie bei dem 18,5 kg schweren Tier) wurden nach Aufnahme der Szintigramme 1-3 der oberen Abbildungshälfte 40 Mikrocurie Au¹⁹⁸-Kolloid injiziert. Die in Rechts- und Linksseitenlage 20 bzw. 50 Minuten später registrierten Szintigramme lassen die durch Ausscheidung verminderte, durch Radiogold ersetzte, Leberdarstellung erkennen und gleichzeitig das mit der Galle in den Darm abgegebene J¹³¹-RB.

Weiter war die Frage nach dem Modus der Exkretion der Testsubstanz aus der Leberzelle zu untersuchen. Es stehen sich die Annahme einer exponentiellen Exkretion, gestützt überwiegend auf Tierversuche, und die Beschreibung durch eine, wenigstens in der ersten Phase nach Erreichen des Maximums, lineare Ausscheidungsfunktion gegenüber. Hierauf ist bei Besprechung der Ergebnisse dieses Abschnittes einzugehen. Vorausgeschickt sei, daß aus Gründen der zwangsläufig beschränkten Untersuchungszeit, beim Menschen stets nur ein relativ kurzer Abschnitt der Exkretion beobachtet werden kann, für den beide Interpretationen der Impuls-Zeit-Kurve möglich sind.

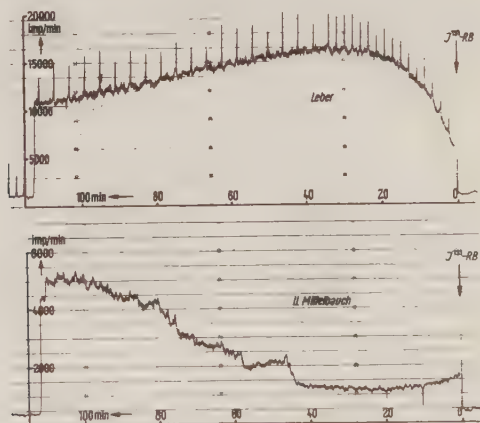


Abb.28: kontinuierlich registrierte Impulsrate über Leberoberfläche und Duodenum (li.Mittelbauch) nach J-131-RB-Injektion bei einem Lebergesunden

In Abbildung 28 ist der Befund einer Normaluntersuchung wiedergegeben. Registriert wurde die Impulsrate über der Leberoberfläche oben und über dem linken Mittelbauch in der Duodenalregion (mit breitem Raumwinkel). Während der 60 Minuten lang registrierten Ausscheidungsphase nach Plateauende ist hier ein linearer Abfall der Aktivität unverkennbar. Zwei andere Beispiele zeigen die Leberimpulsraten der Abbildungen 24 und 25, bei denen eine sichere Beurteilung des Typs der Exkretion nicht möglich ist. Die Schwierigkeit stellt, wie bei Untersuchungen mit der Duodenalsonde,

der Totraum der Gallenwege und besonders des Reservoirs der Gallenblase dar, welche sich einer Korrektur und der getrennten unabhängigen Messung entziehen. Weiter ist aus geometrischen Gründen eine qualitative Aussage über die ausgeschiedene Menge nicht möglich, sondern kann nur die relative Änderung von Ausscheidungs-raten angegeben werden. Dieser Befund entspricht den Beobachtungen von Nordyke und Mitarb./117,118/, Kellershohn, Desgrez, Caroli und Delaloye /84/, v.Oldershausen, Schumacher und Kimbel /120/, Berk, Kawaguchi, Soble und Goldstein /12/.

Eingeschoben sei hier der Befund eines Patienten mit Ductus hepaticus-Drainage, bei dem der Drain bis zur histologisch völligen Restitution belassen wurde. In Abbildung 29 ist die jeweils in 5-, später 10-Minuten-Portionen mit der Galle ausgeschiedene Gesamtaktivität dargestellt. Nach einer nahezu ausscheidungsfreien Periode von wenigstens 10 Minuten findet sich ein allmählicher Anstieg bis zum Erreichen des Ausscheidungsmaximums. Ab der 90. Minute bleibt die innerhalb gleicher Zeiträume ausgeschiedene Aktivität in grober Näherung konstant.

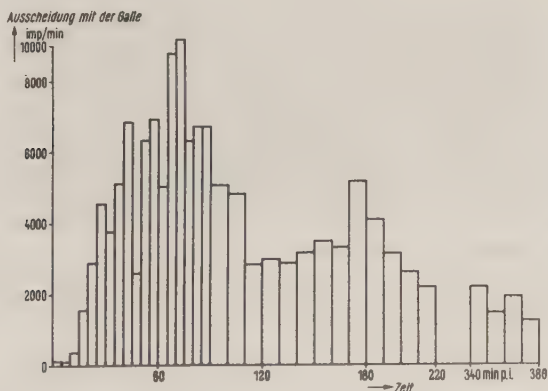


Abb.29: mit der Galle ausgeschiedene Aktivität bei einem Patienten mit Drainage des Ductus hepaticus nach i.v.Injektion von J-131-RB (die Höhe der Säulen gibt die Gesamtpulsrate der im gekennzeichneten Intervall ausgeschiedenen Galle an)

Wie in den tierexperimentellen Untersuchungen am Hund demonstriert und in den Impuls-Zeit-Kurven über dem Dünndarm beim Menschen gezeigt, läßt sich die Ausscheidung des J^{131} -RB nicht nur durch Messung des Abfalles der Leberimpulsrate beobachten, sondern auch durch unmittelbare Erfassung der ausgeschiedenen Aktivität. Da die Exkretionsverhältnisse auch von Seiten der Meßtechnik bei der Funktionsdiagnostik wegen der aus der Umgebung einfallenden Streustrahlung von Wichtigkeit ist, sind sie in Abbildung 30 nochmals unmittelbar dargestellt. Es handelt sich um eine Folge von 6 Szintigrammen, welche unter konstanten Meßbedingungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Gabe von J^{131} -RB beim Menschen aufgenommen sind. Die im ersten Szintigramm ausschließlich in der Leber geraffte

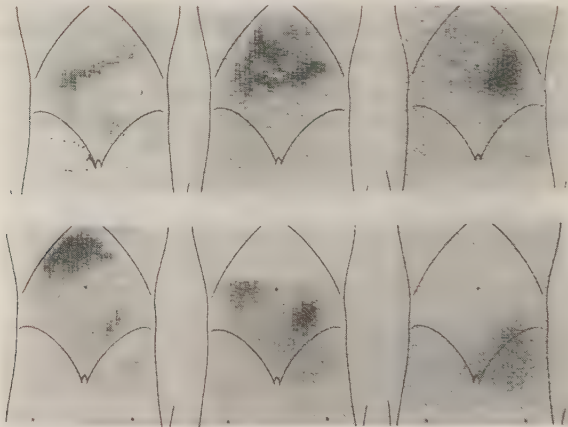


Abb.30: szintigraphische Darstellung der Leber und der anschließenden Farbstoff-Exkretion in den Dün- und Dickdarm nach J^{131} -RB-Injektion beim Menschen (Untersuchung in Rückenlage 30 min, 2, 3, 8, 24 und 46 h p.i.)

Aktivität findet sich 2 und 3 Stunden p.i. überwiegend in der Gallenblase und im Dünndarm, nach 8 Stunden im Dünndarm und teilweise im ansteigenden Dickdarm, nach 24 Stunden im Colon transversum und Sigma. 46 Stunden nach Injektion ist der Hauptanteil des Farbstoffes mit dem Stuhl ausgeschieden. Aus den Abbildungen geht weiter die in Stichversuchen mit peroraler Gabe der Testsubstanz geprüfte Tatsache hervor, daß eine merkliche enterale

Rückresorption des Bengalrot nicht erfolgt.

Unmittelbar klinisch diagnostisch läßt sich das hier aufgezeigte Verfahren zur Untersuchung der Durchgängigkeit der ableitenden Gallenwege, u.U. auch der oberen Darmabschnitte, benutzen. Wegen der nahezu gewichtslosen Menge der Testsubstanz, die keine Beanspruchung des Leberzellstoffwechsels bedingt und auch im Falle eines inkompletten oder kompletten Darmverschlusses keine Füllungsbelastung darstellt, ist die Untersuchung stets möglich. Es bieten sich somit über die röntgenologische Kontrastmitteldarstellung hinausgehende, neue diagnostische Möglichkeiten.

Ein Gerät, daß die kurzfristige Aufnahme derartiger Aktivitätsverteilungen, auch in ausgedehnten Körperabschnitten, erlaubt, stellt die sog. Gamma-Retina bzw. ihre technische Weiterentwicklung in der Anger-Kamera dar. Das Prinzip der aufwendigen Meßanordnung ist, daß hinter einer Lochblende eine größere Anzahl von Szintillationszählern angeordnet und die Photomultiplier in entsprechender elektronischer Schaltung verbunden sind. Durch die Bleiblennde erfolgt, entsprechend der Blende einer optischen Lochkamera, eine geometrische Abbildung des Meßobjekts. Einzelne Kristalle erfahren einen stärkeren, andere einen geringeren Einfall von Gamma-Strahlung, somit eine unterschiedliche Anzahl von Szintillationseffekten. Grundsätzlich wird, wie beim Szintigraphen in der zeitraubenden Aufeinanderfolge der einzelnen abgetasteten Meßpunkte, gleichzeitig das Gesamtobjekt, in ein Raster aufgeteilt, beobachtet. Mit Hilfe dieses Gerätes, welches dem Autor bislang nicht zur Verfügung steht, wird es möglich sein, die Zunahme der über die gesamte Organfläche integrierten Aktivität zu messen und so fallenden Blutspiegel und absolute Organaufnahme mit einer quantitativen Beziehung zu setzen. Vorläufig ist es erforderlich, die aus dem strömenden Blute verschwundene Aktivität und die im beobachteten Leberkegel, der vom Detektor durch die gewählte Kollimation "gesehen" wird, geraffte Aktivität als relative Änderungen der Impulsrate rechnerisch zu verbinden. Dies setzt notwendigerweise voraus, daß sich die Leber hinsichtlich der Entnahme der Testsubstanz einheitlich verhält. Auf Grund von Messungen mit mehreren eng ausgeblendeten Detektoren über verschiedenen Organpartien gilt diese Voraussetzung. Ebenso

lassen autoradiographische Untersuchungen und die fraktionierte Aufarbeitung tierischer Lebern nach intravenöser Gabe der Testsubstanz kein unterschiedliches Verhalten einzelner Leberabschnitte erkennen.

Die Korrelation zwischen linearer Exkretion ausgedrückt in % Maximum/10 Minuten und der Halbwertszeit einer als exponentiell

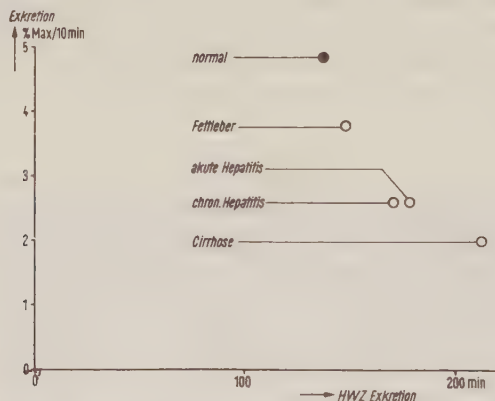


Abb.31: Korrelation zwischen linearer Exkretion (%Max/10 min) und HWZ bei Annahme exponentieller Exkretion für die Gruppenmittelwerte bei Lebergesunden und bei verschiedenen Lebererkrankungen

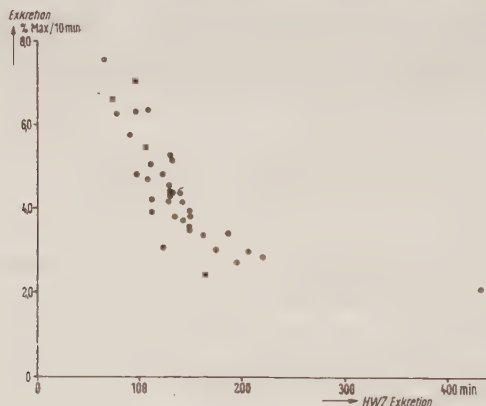


Abb.32: Korrelation zwischen linearer Exkretion (%Max/10 min) und HWZ bei Annahme exponentieller Exkretion für die Mittelwerte verschiedener pharmakologischer Versuchsgruppen

angenommenen Farbstoffausscheidung wurde in Abbildung 31 für 23 Normalfälle und 77 Fälle von Lebererkrankungen untersucht. In Abbildung 32 ist die entsprechende Beziehung für die Mittelwerte pharmakologischer Versuchsgruppen (Tab.15) dargestellt. Darüberhinaus soll auf die Ergebnisse der J^{131} -RB-Untersuchungen unter pharmakologischer Einwirkung an Lebergesunden (Tabellen 14-17; z.T. aus /196/ und /76/) und an Leberkranken (Tabelle 18) nicht näher eingegangen werden. Die Methode liefert eine Aussage über Durchblutung und Zellfunktion, ohne deren scharfe Abgrenzung zu erlauben, ist zur Vorprüfung von Substanzen geeignet, in ihrer Aussagefähigkeit der unter VIII beschriebenen Simultanmethode unterlegen, außer für die Untersuchung choleretisch wirksamer Substanzen. Dabei sind allerdings kompetitive Mechanismen zu berücksichtigen (Wolf, Henning und Kleyensteiber /196/, Strubelt, Tillig und Wolf /163/). Insgesamt wird sowohl bei Lebergesunden als auch bei Leberkranken eine bemerkenswerte Konstanz der normalen bzw. individuell verzögerten Entnahmeverhältnisse auch unter pharmakologischer Einwirkung aufrechterhalten.

Für Routinezwecke ist es erforderlich, unter Berücksichtigung der bislang aufgezeigten kinetischen Gesichtspunkte ein möglichst einfaches Auswerteverfahren der J^{131} -RB-Untersuchung zu finden, das eine möglichst strenge Trennung von normalen und pathologischen Befunden erlaubt. Besonders zu berücksichtigen ist dabei die Forderung, daß auch bei einer relativ kurzen Untersuchungszeit von beispielsweise 60 Minuten eine Aussage möglich sein muß.

Unsere Arbeitsgruppe benutzte in pathologischen Fällen als Maßzahlen die Zeit bis zum Erreichen des Maximums der Leberkurve bzw. bis Aktivität über der Peripherie nicht mehr nachweisbar war /193,194/. In physiologischen und pharmakologischen Untersuchungen definierten wir den Regressionskoeffizienten der Serumelimination, erhalten aus der Leberaktivitätskurve durch die Differenz des jeweiligen Speicherwertes gegen den maximalen Speicherwert am Plateau sowie den Regressionskoeffizienten der Exkretion unter der Annahme einer linearen Ausscheidung der Testsubstanz während des Untersuchungszeitraumes. Lowenstein /100/ schlug eine graphische Auswertemethode unter Berücksichtigung zweier Exponentialfunktionen der Leberaufnahme und der Exkretion vor. Die schemati-

sche Darstellung der resultierenden Blutspiegelkurve eines derartigen zusammengesetzten Aufnahme-Ausscheidungsverganges gibt Abbildung 33 in Anlehnung an Dost, /43/.

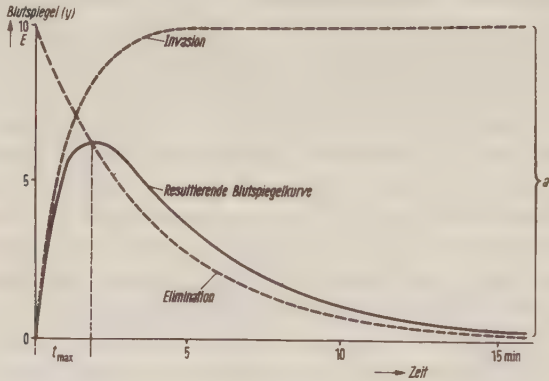


Abb.33: schematische Darstellung eines zusammengesetzten Aufnahme-Ausscheidungsverganges (nach Dost)

Die Methode der graphischen Exkretionsberücksichtigung unter der Annahme sofort nach Injektion des Farbstoffes einsetzender Ausscheidung ist in Abbildung 33 in Anlehnung an Lowenstein gezeigt und der Auswertung nach einer zum Sättigungswert ansteigenden umgekehrten Exponentialfunktion ohne Exkretionsberücksichtigung gegenübergestellt. Während sich im zweiten Fall k der Leberauf-fung aus der Differenz der Speicherwerte (weiße Kreise) gegen die durch das Maximum gelegte (gestrichelte) Parallele zur Abszisse ergibt, benutzt das erste Verfahren die Differenz gegen die (ausgezogene) Gerade der Exkretion (HWZ_{Ex} 105min).

Keines dieser Auswerteverfahren befriedigt indessen voll. Der qualitative Vergleich in seiner ursprünglichen Form vernachlässigt die Tatsache, dass der (vom Kollimator bestimmte) untersuchte Leberabschnitt von Patient zu Patient verschieden ist und die zusätzlichen Absorptionsverhältnisse durch unterschiedlich starke und mehr oder weniger fettreiche Gewebe innerhalb weiter Grenzen variieren. Ein Ausweg bildet die Normierung der Kurven durch Beziehen auf das Maximum als 100%. Über so ausgeführte Signifikanz-

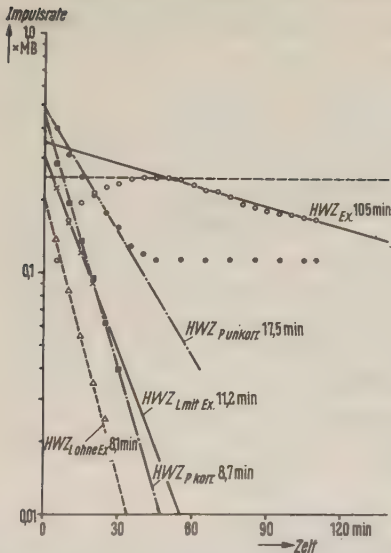


Abb.34: Darstellung der graphischen Exkretionsberücksichtigung für J-131-RB und der Berechnung der Leberaufnahme ohne diese in Gegenüberstellung zur unkorrigierten und korrigierten peripheren Entnahme

vergleiche wurde an anderer Stelle berichtet /76,87,195/. Bei getrennter numerischer Auswertung der Aufnahme- und der Exkretionsphase wird die Exkretion im zweiten Untersuchungsabschnitt zuverlässig gemessen, eine mögliche und wahrscheinlich bereits während der ersten Phase einsetzende Ausscheidung jedoch vernachlässigt, während beim Lowenstein'schen Verfahren der Überlagerung zweier gegenläufigen Exponentialfunktionen eine sofort einsetzende maximale, dann exponentiell abnehmende Exkretion unterstellt wird. Dagegen sprechen die gezeigten Registrierkurven der Darmausscheidung und die quantitative Auswertung der Galleausscheidung bei Choledochus-Fistelung. Hinzu kommt von seiten der Meßanordnung - je nach Kollimation größerer oder kleinerer, stets gegenüber dem Leberläppchen recht großer - vom Detektor gesehener Raumwinkel. Das bedeutet, daß die Aktivität, auch wenn sie von der Leberzelle bereits in Gallekapillaren und kleine Gallengänge ausgeschieden noch immer als vorhanden gemeldet wird und erst der Abfluß der Festsubstanz aus dem gemessenen Volumen zu einem tatsächlich nachweisbaren Abfall der Leberimpulsrate führt. Weiter ist die zuverlässige

Bestimmung der Exkretionsgeraden aus den halblogarithmisch aufgetragenen Leberimpulswerten häufig wenig genau oder auf verschiedene Weise möglich, wie in Abbildung 35 gezeigt.

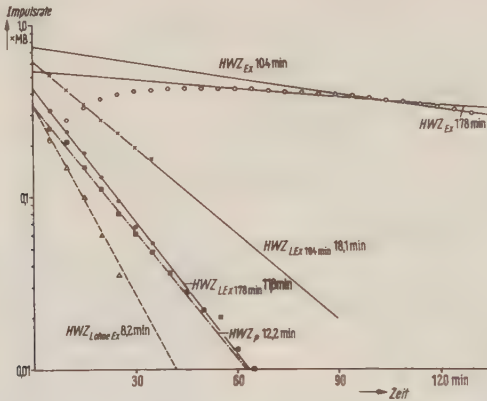


Abb.35: Unbestimmtheit der Exkretionsberücksichtigung für J-131-RB mit wenigstens zwei unterschiedlichen Möglichkeiten in Gegenüberstellung zur Auswertung ohne Exkretionsberücksichtigung und zur peripheren Entnahme

Ein geeigneter Weg zur Prüfung der Aussagefähigkeit der verschiedenen Auswerteverfahren scheint die Untersuchung des prozentualen Anteiles pathologischer Befunde in den einzelnen Krankheitsgruppen gegenüber der Gruppe sicherer Normalfälle. Es wurden daher im folgenden 23 Normalbefunde, 36 Fälle von Lebercirrhose, 13 von akuter Hepatitis, 17 ^{von} Chronischer Hepatitis und 10 Fälle von Fett-

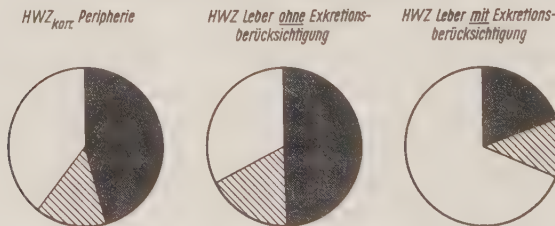


Abb.36: prozentuale Häufigkeit sicher (> 2 s = dunkel) und möglicher ($1-2$ s = schraffiert) pathologischer Befunde sowie negativer Aussage (weiß) bei der J-131-RB-Untersuchung 77 diagnostisch gesichert Leberkranker in Abhängigkeit von Meßort und Auswertung

leber untersucht, statistisch geprüft und jeweils einander gegenübergestellt (Einzeldaten dieser Untersuchungen siehe Tabellen 9-13 des Anhanges).

Zweckmäßig erscheint die Aufschlüsselung nach der Häufigkeitsverteilung der Fälle in die Bereiche Mittelwert + 1 s, Mittelwert + 1-2 s und alle über dem Mittelwert + 2 s liegenden Werte für die Auswertung der korrigierten peripheren Impuls-Zeit-Kurve, die Auswertung der Leberaufnahmekurve ohne Exkretionsberücksichtigung und die Auswertung der Leberaufnahmekurve mit exponentieller Exkretionsberücksichtigung. Betrachtet man die Mittelwerte der verschiedenen Parameter bei Lebergesunden, so steht einer peripher (über der Arteria femoralis am linken Oberschenkel) registrierten, unkorrigierten, Halbwertszeit von 11,32 Minuten, korrigiert $8,14 \pm 2,56$ Minuten, eine aus der Leberanflutung ohne Exkretionsberücksichtigung berechnete Halbwertszeit von $5,87 \pm 2,05$ bzw. unter

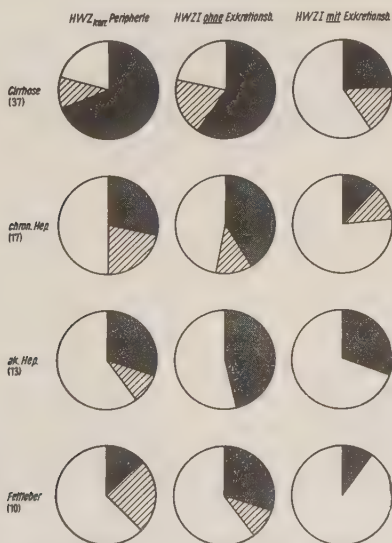


Abb. 37: prozentuale Häufigkeit sicher (> 2 s = dunkel) und möglicher (1-2 s = schraffiert) pathologischer Befunde sowie negativer Aussage (weiß) bei der J-131-RB-Untersuchung diagnostisch gesicherter Leberkranker in Abhängigkeit von Meßort und Auswertung bei verschiedenen Krankheitsgruppen

Annahme einer sofort einsetzenden exponentiellen Exkretion von $10,42 \pm 3,04$ Minuten gegenüber. Die mittlere Exkretion beträgt bei linearer Auswertung $4,85 \pm 2,00$ % des maximalen Leberspeicherwertes pro 10 Minuten, bei exponentieller Auswertung errechnet sich eine Halbwertszeit der Exkretion von 138 ± 64 Minuten (jeweils $\bar{x} \pm s$). Bezieht man die pathologischen Fälle auf dieses Normalkollektiv, so ergeben sich die in Abbildung 36 für alle pathologischen Fälle zusammengefaßten, in Abbildung 37 für die einzelnen Krankheitsgruppen aufgeschlüsselten Verhältnisse. Die Diagramme erlauben gleichzeitig eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, mit welcher die J^{131} -RB-Untersuchung bei Registrierung der Impuls-Zeit-Kurve über Leber und Peripherie einen pathologischen Befund im Einzelfalle mit hinreichender statistischer Sicherung ermöglicht.

VII. Die spektrometrischen Verhältnisse bei organpflichtiger Isotopenentnahme.

Die Einzelheiten des physikalischen Zerfalls bestehen unabhängig von Umgebungsbedingungen, das heißt, die primären Vorgänge der Strahlungsemission sind für jede quantitative Untersuchung vorgegeben.

Die wesentlichen Daten des Zerfalls sind für Gold Au^{198} : physikalische Halbwertszeit 2,7 Tage; β^- - Zerfall mit Teilchen energien von 0,96 MeV (etwa 99%) und 0,29 MeV (1%), sowie 1,37 MeV (0,025%); nahezu monochromatische gamma-Strahlung von 0,412 MeV (95,6%), daneben von 0,68 MeV (1%) und von 1,09 MeV (0,26%). Für J^{131} : physikalische Halbwertszeit 8,04 Tage; β^- - Zerfall mit Teilchenenergien von 0,62 MeV (87%), 0,33 MeV (9%), 0,25 MeV (3%), 0,81 MeV (1%) unter gamma-Emission von 0,36 MeV (80%), 0,64 MeV (9%), 0,28 MeV (5%) und 0,72 MeV (3%). Die entsprechenden Zahlen bei J^{125} : physikalische Halbwertszeit 60 Tage; Zerfall zu 100% unter Elektronen-Einfang, dabei gamma-Emission von 0,35 MeV zu 7% und 0,027 MeV Te-Röntgenstrahlung.

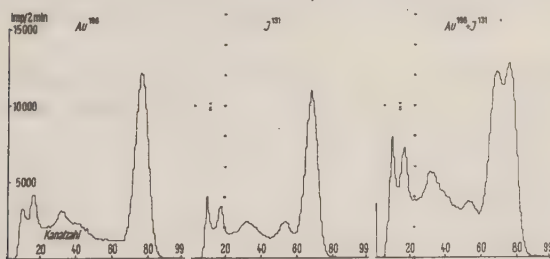


Abb.38: gamma-Spektren von Au-198 und J-131 sowie Summationspektrum beider Präparate - aufgenommen in Luft

Die in Luft aufgenommenen gamma-Spektren für ein Au^{198} - und J^{131} -Präparat sowie das Summationspektrum beider Präparate zeigt Abbildung 38.

Für die messende Beobachtung von Zerfallsakten ist die Tatsache der Wechselwirkung zwischen der primär ausgesandten Strahlung des Isotops und der zwischen Zerfallsort und Detektor befindlichen Materie einerseits und den Eigenschaften des Detektors andererseits von Bedeutung. Eine, die biologisch wichtigen Möglichkeiten unterscheidende Schematisierung läßt folgende Fälle erkennen:

1. in vitro-Messung unter definierten geometrischen Bedingungen von
 - a) veraschten oder anderweitig angereicherten Blut- oder Gewebeproben kleinen Volumens
 - b) Proben größeren Volumens homogener Aktivitätsverteilung (Stuhl, Urin u.ä.)
 - c) Gesamtorganismus (Versuchstier - Proband) in toto ohne Berücksichtigung inhomogener Aktivitätsverteilung innerhalb des Körpers.
2. in vivo-Messungen unter zunächst unbekannter Meßgeometrie
 - a) der inhomogenen Aktivitätsverteilung in verschiedenen Organen in rein qualitativer Weise
 - b) des zeitlichen Ablaufs der Speicherung bzw. Ausscheidung von Testsubstanzen in bestimmten Organen in günstiger Form und Lage
 - c) des zeitlichen Ablaufs der Speicherung bzw. Ausscheidung markierter Substanzen durch bestimmte Organe ungünstiger Form und Lage.

Die angeführten Gesichtspunkte gelten sowohl für die Beobachtung einzelner als verschiedener Radionuklide nebeneinander.

Für sämtliche unter 1. zusammengefaßten Meßprobleme ist eine Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse durch Konstanthalten der geometrischen Bedingungen und Vergleich mit Standardpräparaten ohne ins einzelne gehende Kenntnis der Parameter des Systems möglich. Die meßtechnischen Einzelheiten sind der Kernphysik, Radiochemie und anderen Isotopen-Anwendungsgebieten gemeinsam und im wesentlichen bekannt (Literatur bei Siegbahn /154/, Crouthamel /36/).

Die in der 2. Gruppe zusammengefaßten Meßaufgaben stellen sich beim spezifisch medizinisch-biologischen Arbeiten, sind bisher nur in geringem Umfang bearbeitet und kaum quantitativ definiert.

Versuche, Material zu einer schärferen Präzisierung dieser speziellen Fragestellung zu gewinnen, erscheinen um so notwendiger, als durch die Fortschritte der Kerntechnik in den letzten Jahren zunehmend neue radioaktive Isotope für die medizinische Anwendung zur Verfügung stehen, welche bislang auf rein empirischer Grundlage verwandt oder verworfen wurden.

An einem einfachen Phantom wurde das spektrometrische Verhalten sowie die Abhängigkeit vom Verteilungsvolumen der Aktivität für gamma-Strahler verschiedener Energie (zwischen 1,3 MeV und 82 keV) untersucht. Die erhaltenen Daten wurden quantitativ durch Angabe der Höhe des Photopeaks, des Verhältnisses der Höhe des Photopeaks zu h_0 des Comptonanteils (extrapoliert) sowie des prozentualen Anteils der Fläche des Photopeaks am Gesamtspektrum ausgedrückt und den mit den gleichen Isotopen in vivo am Patienten erhaltenen Spektren bei diagnostischer Gabe von einer oder mehreren Leitsubstanzen gegenübergestellt. Über die Ergebnisse dieser Versuchsreihen ist an anderer Stelle zu berichten, hier soll nur auf die Meßwerte eingegangen werden, die für die Lebermessung von Au^{198} und J^{131} von Interesse sind. Sie sind im einzelnen in den Tabellen 19 und 20 dargestellt.

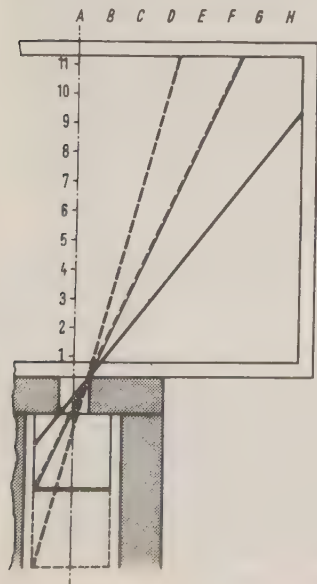


Abb.39: schematische Darstellung des zu den spektrometrischen Untersuchungen verwandten Wasserphantoms mit den beiden unterschiedlichen Detektorstellungen im Kollimator und den direkt "gesehenen" Gebieten sowie der Planquadrate der Meßpunkte

Als Phantom diente ein rechteckiges Glasaquarium (Kantenlänge 45 x 33 cm, Wandstärke 1 cm), welches 20 cm hoch mit Wasser gefüllt wurde. Die Anordnung des kollimierten Detektors zum Phantom sowie die zu den Messungen berücksichtigten Planquadrate zeigt Abbildung 39. Für sämtliche Versuche fand ein Szintillationszähler mit NaJ-(Tl)-Kristall in der Größe 2x2 Zoll (51 mm Durchmesser, 51 mm Höhe) Verwendung. Zur Abschirmung diente ein zylindrischer Bleikollimator von 20 mm Wandstärke mit frontaler Stahlblende (Durchmesser der Bohrung 20 mm). Die Elektronik der Meßanordnung entsprach dem Schaltbild der Abbildung 4. Von den verschiedenen Isotopen wurden jeweils gleiche Aktivitäten (10 μC) in gestielte dünnwandige Glaskugeln von 10 mm ($\approx 0,5$ ml) und 100 mm Durchmesser (≈ 500 ml), gelöst in Wasser, eingebracht.

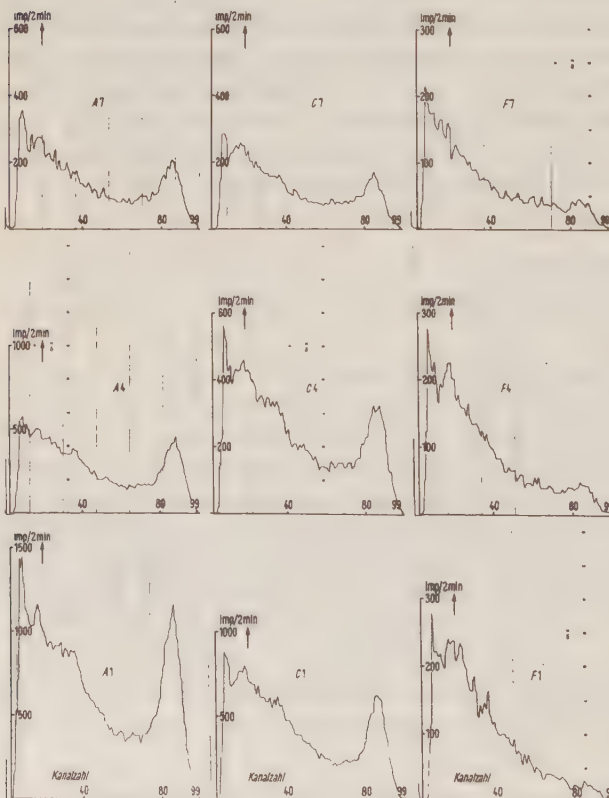


Abb.4o:
Verschiebung des
Verhältnisses von
Photo- zu Compton-
anteil unter ver-
schiedenen Abstän-
den und Winkeln
am Wasserphantom
für Au-198 in
einem Volumen von
500 ml

Gemessen wurden für die einzelnen Punkte des Planquadrats die integrale Impulsrate, die Impulsrate in einem im Photopeak gelegenen Kanal, sowie die differentielle Häufigkeitsverteilung der Energien im Vielkanalanalysator. Die Aufnahmezeit für die Spektren betrug 2-16 Minuten, jeweils bis zum Erreichen einer von der Statistik des radioaktiven Zerfalls her genügenden Impulszahl. Der Darstellung der Ergebnisse diene in Abbildung 40 die Gegenüberstellung von 9 Spektren für 10 Mikrocurie Au^{198} im Volumen von 500 ml in detektornaher und detektorferner, axialer und stark seitlich verschobener Position. Abbildung 41 zeigt

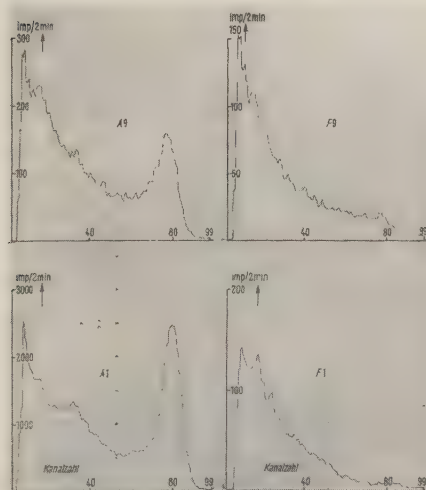


Abb.41: Verschiebung des Verhältnisses von Photo- zu Comptonanteil unter verschiedenen Abständen und Winkeln am Wasserphantom für Au^{198} in einem Volumen von 0,5 ml

4 Spektren in entsprechenden Positionen für dasselbe Isotop in kleinem Volumen von 0,5 ml. Aus den Abbildungen geht die qualita-

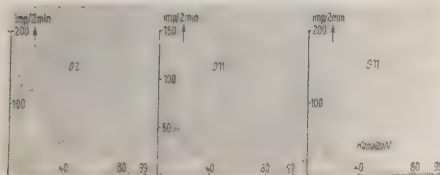


Abb.42: gamma-Spektren eines Au^{198} -Präparates (in 0,5 ml) bei stärkerer Kollimation unter verschiedenen Winkeln und Abständen außerhalb des direkt gesehenen Volumens am Wasserphantom

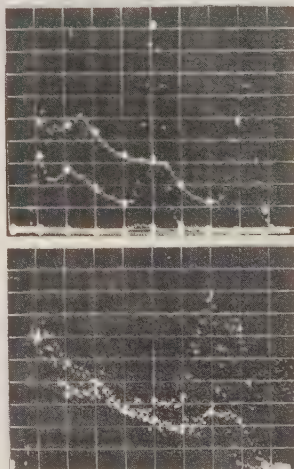
tive Abhängigkeit des Spektrums von Verteilungsvolumen einerseits und der geometrischen Lage andererseits hervor.

Daß es auch bei stärkerer Kollimation, welcher bei der Patientenmessung wegen der damit zwangsläufig verbundenen Dosiserhöhung Grenzen gesetzt sind, nicht möglich ist, die Sekundärstrahlung selbst eines Präparats kleinen Volumens auszuschalten, zeigt Abbildung 42. Die Spektren wurden sämtlich außerhalb des Öffnungswinkels des hier 5 cm im Zylinderkollimator zurückgezogenen Kristalls in verschiedenen Positionen aufgenommen.

Wegen der großen Bedeutung der Eichmessung für alle spektrometrischen Untersuchungen am Patienten ist in Abbildung 43 die durch den Kernspeicher des Vielkanalanalysators gegebene Möglichkeit demonstriert, Spektren übereinanderprojiziert photographisch für die Auswertung festzuhalten. Der obere Abschnitt zeigt die in Luft aufgenommenen Spektren eines Cs^{137} -Präparats mit Photopeak bei 0,663 MeV und eines Au^{198} -Präparats (0,412 MeV) zur energetischen Eichung der Apparatur, während im unteren Bildteil über das Leberspektrum eines Patienten nach simultaner Au^{198} - und J^{131} -RB-Gabe die in Luft gemessenen Eichpräparate projiziert sind, um die Lage der Maxima festzuhalten und dem Patientenspektrum zuzuordnen.

Abb.43: übereinander projizierte gamma-Spektren von Cs^{137} (re. Photopeak) und Au^{198} (li.Photopeak) - aufgenommen in Luft unter denselben Meßbedingungen (oben)

übereinander projizierte gamma-Spektren der menschlichen Leber nach simultaner Gabe von Au^{198} -Kolloid und J^{131} -RB und der in Luft gemessenen zugehörigen Eichpräparate



Hier ist einzugehen auf die Möglichkeiten einer sog. Spektrum-stabilisation. Teils durch äußere Einwirkungen bedingt (besonders schon geringe Temperaturänderungen), teils aus elektronischen Ursachen (Potentialschwankungen, Änderungen des Verstärkungsfaktors im Multiplier etc.), verschiebt sich bei sämtlichen z.Zt. verfügbaren Geräten während Messungen über längere Zeitspannen das Gesamtspektrum, besonders die Gaußverteilung des Photopeaks, in Richtung der der Energie entsprechenden Achse geringfügig. Das heißt, das Maximum, das ursprünglich auf z.B. 80% eingestellt war, findet sich nach 2 Stunden bei 78 oder 83% der Gesamtbreite. Die Verschiebungen sind bei qualitativen Untersuchungen zur gamma-Spektrometrie durch Eichmessungen relativ leicht auszugleichen, bilden aber bei länger dauernden Untersuchungen von Patienten und bei Verwendung von Isotopen nahe benachbarter gamma-Energie eine nicht unerhebliche Fehlerquelle.

Es wurden Versuche einer elektronischen Stabilisierung unternommen. Hierzu fand ein Cobalt 60 -Präparat geringer Intensität, das in den Kollimator eingebracht wurde, und ein zusätzlicher Einkanaldiskriminator in Verbindung mit einer Stabilisierungseinheit, Verwendung. Stellt man den Diskriminator mit enger Kanalbreite auf die Flanke des Co^{60} -Photopeaks ein, so bedeutet eine geringfügige seitliche Verschiebung des Spektrums eine wesentliche Änderung der Impulsrate. Diese Änderung der Impulsrate regelt über die Hochspannung am Multiplier des Szintillationszählers dessen Verstärkungsfaktor so, daß die ursprüngliche Impulsrate wieder erreicht wird. Auf elektronische Einzelheiten der Schaltung ist nicht einzugehen. Für Untersuchungen am Patienten mit geringen Tracerdosens erwies sich bei diesem Vorgehen der Anteil der in den eigentlichen Meßkanälen auftretenden Cobalt 60 -Sekundärstrahlung (bei einer Kanalbreite von 8% im Energiebereich zwischen 0,3 und 0,4 MeV etwa 10^3 Impulse/min) wegen der hierdurch verschlechterten statistischen Schwankung der Nutzimpulsrate als nachteilig. Eine Verbesserung verspricht die Verwendung eines in den Szintillationszähler eingebrachten energiereichen alpha-Strahlers als monoenergetische Regelgröße ohne Comptonanteil, u.U. auch eine Stabilisierung unmittelbar am Photomultiplier. Mit physikalischen Gesichtspunkten befaßt sich eine Arbeit von Dudley und Scarpattetti /45/.

Die Größe des Verteilungsvolumens der Aktivität und die Lage dieses Volumens im Patienten sind Unbekannte. Sie liegen für die Einzeluntersuchung fest und können nicht variiert werden. Den Aufbau des Photopeaks im gamma-Spektrum der menschlichen Leber bei zunehmender Dosierung von Au^{198} -Kolloid läßt Abbildung 44 erkennen. Die wesentliche Folgerung für die Ausarbeitung von Untersuchungsverfahren ist die Tatsache, daß erst ab einer gewissen Dosis des Markierungsisotops (hier etwa 20 Mikrocurie) eine befriedigende Abgrenzung des Photopeaks gegen die Sekundärstrahlung in Form der sog. Comptonkante auftritt.

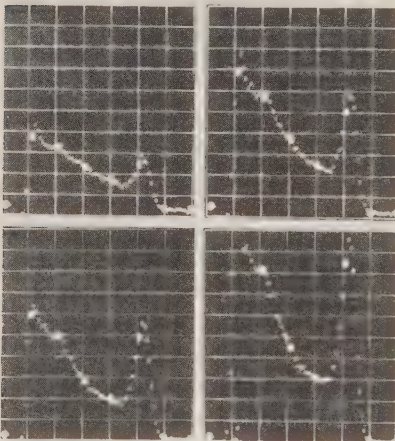


Abb.44: Aufbau des Photopeaks im gamma-Spektrum der menschlichen Leber bei zunehmender Dosierung von Au^{198} -Kolloid (oben li. $^{19}\text{ min}$ nach $10\text{ }\mu\text{C}$ - Meßbereich $5\cdot 10^3$, re. $^{19}\text{ min}$ nach zusätzlich $20\text{ }\mu\text{C}$ - MB $5\cdot 10^3$; unten li. $^{10}\text{ min}$ nach zusätzlich $50\text{ }\mu\text{C}$ - MB 10^4 , re. $^5\text{ min}$ nach zusätzlich $100\text{ }\mu\text{C}$)

Der Vorgang der Raffung zweier Leitsubstanzen in der Leber wurde in Abbildung 45 verfolgt. Der Untersuchte erhielt 20 Minuten nach Injektion von Au^{198} -Kolloid, das nach Abschluß der Raffung in der Leber verweilt, dieselbe Dosis J^{131} -RB injiziert. Der allmähliche Anstieg des Jod^{131} -Photoanteils neben dem konstant bleibenden Au^{198} -Peak mit fortschreitender Aufnahme des Farbstoffs bis zum Doppelgipfel der sich überlappenden Gauß-Verteilungen kommt klar zur Darstellung. Die Bedeutung der Höhe der verabreichten Testdosen beider Isotope bei der Simultanuntersuchung zeigt Abbildung 45, aus der hervorgeht, daß unterhalb einer Aktivität von je etwa

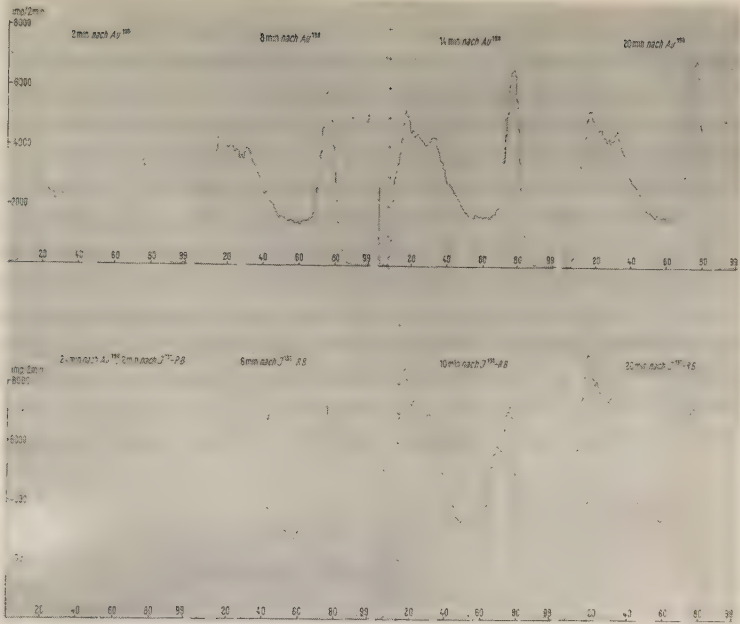


Abb.45: Aufbau des Au-198-Leberspektrums und Überlagerung des J-131-Spektrums bei Injektion von 40 μC Au-198-Kolloid und 20 min später 40 μC J-131-RB

10-20 Mikrocurie der Photoanteil am Summationsspektrum eine befriedigende quantitative Auswertung praktisch nicht erlaubt.

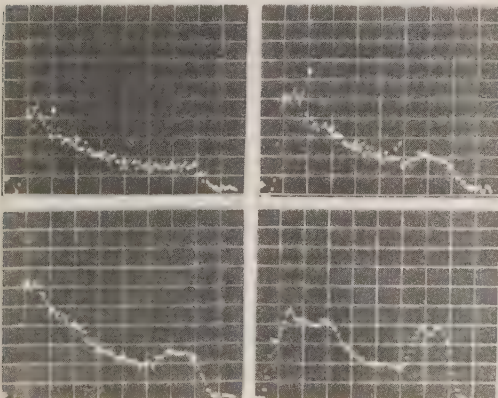


Abb.46: Au-198- / J-131-Leberspektren nach simultaner Gabe von Au-198-Kolloid und J-131-RB in unterschiedlicher Dosierung und zu verschiedenen Zeitpunkten der Radioaktivität (oben li. 5 min nach 20 μC - Meßbereich re. 140 min nach je 20 μC (Cirrhose) - MB 2.10^3 ; unten li. 38 min nach je 10 μC - MB 2.10^3 , re. 14 min nach je 40 μC - MB 2.10^4)

In einer Untersuchungsreihe von 30 Probanden wurde im Hinblick auf die Schwierigkeit der spektrometrischen Auswertung die Streuung der gegenseitigen Kanalbeeinflussung bei Verwendung beider Radioisotope in Abhängigkeit von individuellen Faktoren, der Konstanz der Meßanordnung sowie der routinemäßigen Detektoreinstellung geprüft (Tabelle 21). Methodisch gingen wir dabei so vor, daß zunächst eine der beiden Testsubstanzen und in zeitlichem Abstand (entweder nach abgeschlossener Raffung des erstinjizierten Stoffes oder wenn sich dessen Raffungsfunktion mit hinreichender Sicherheit ergänzen ließ) das zweite Isotop injiziert wurde. Dabei erfolgte die Registrierung der Oberflächenimpulsrate über der Leber in zwei Kanälen (K I höher -, K II niederenergetisch, Kanalbreite 8%, eingestellt auf Maximum des Photopeaks; Abstand der beiden Photopeaks beim benutzten Detektor

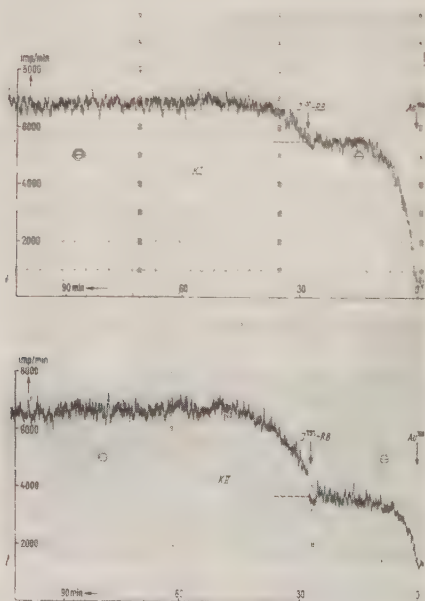


Abb.47: Oberflächenimpulsrate über der Leber, diskriminierend in zwei Kanälen gemessen, nach i.v. Injektion von Au-198-Kolloid und 27 min später J-131-RB bei einem Lebergesunden

zwischen 9-10%). Abbildung 47 läßt bei Vorinjektion von Au¹⁹⁸-Kolloid und J¹³¹-RB-Gabe nach abgeschlossener Raffung die Aktivitäts-Zeit-Kurven in beiden Kanälen erkennen. Das Verhältnis

KI/KII für Au^{198} wurde als m, der entsprechende Quotient KII/KI J^{131} als n bezeichnet. Einen Befund bei umgekehrter Injektionsreihenfolge zeigt Abbildung 48. Die Werte von m und n für die untersuchten Personen sind in Tabelle 21 zusammengefaßt. Der Mittelwert beträgt für m 0,467 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,106$, für n 0,374 mit einer Standardabweichung von $\pm 0,121$. Die Größenordnung der Streuung im Verhältnis zur tatsächlichen gegenseitigen Kanalbeeinflussung erlaubt eine für Routinezwecke ausreichende Auswertung der in vitro-Simultanuntersuchung unter Benutzung eines mittleren Wertes für m und n. Häufige Eichmessungen sind erforderlich, weitere Verbesserungen der Stabilisationsverfahren wünschenswert.

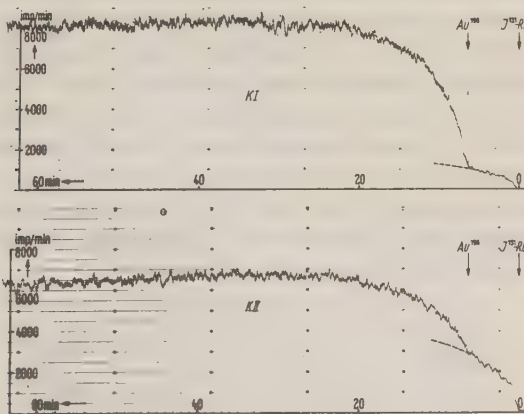


Abb.48: Oberflächenimpulsrate über der Leber, diskriminierend in zwei Kanälen gemessen, nach i.v. Injektion von $\text{J}^{131}\text{-RB}$ und 6 min später $\text{Au}^{198}\text{-Kolloid}$ bei einem Lebergesunden

Durch diese physikalischen Untersuchungen sind die Grenzen grob abgesteckt, innerhalb deren eine Entwicklung quantitativer Organspektrometrie und der sich daraus ergebenden Möglichkeiten, nicht nur der Leberuntersuchung, liegen.

Ausgehend von der "spektrometrischen Charakteristik" einer Kollimation ist auf Grund der Daten von Phantom-Versuchen das Integrationsverfahren über sämtliche aktiven, d.h. speichernden und die lediglich streuend beteiligten Raumelemente zu bilden und in Beziehung zu den

aufgenommenen Spektren zu setzen. Dies ist nur auf elektronisch-numerischem Wege möglich. Ausgangspunkte für die mathematische Bearbeitung und Programmierung können Untersuchungen zur in vitro-Spektrometrie darstellen: Salmon /136/, Meneely, Rolf, Weiland, Heyssel und Lageman /108/, Bentley /11/, Gersch /62/, Freman und Mani /60/. Das eng verbundene Problem der zweckmäßigen Kollimation und ihrer Standardisierung behandeln Belcher, Gomez-Crespo, Trott und Vetter /7/, auch Bodfish und Nicolas /19/. Ebenfalls hierher gehören Fragen, die sich aus der Ganzkörpermessung mehrerer Nuklide ergeben (z.B. Muth und Oberhausen /114/).

Abschließend ist auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in vitro-Messung von Proben einzugehen, welche verschiedene Radionuklide enthalten. Ein Langzeitversuch spektrometrischer Trennung über 12 Stunden mit J^{131} und Au^{198} als wiederum ungünstigen Testfall, wegen der eng benachbarten Energien, ergab für die Halbwertszeiten beider Präparate einen Fehler von weniger als 5%. Eine Kontrolle über 2 Stunden, als die Zeit, welche üblicherweise die Messung der Blutproben einer Simultanuntersuchung im höchsten Falle in Anspruch nehmen, zeigt Abbildung 49 an der wiederholten alternierenden Messung je eines Au^{198} - und J^{131} -Testpräparats in den Blutproben vergleichbaren Aktivitäten.

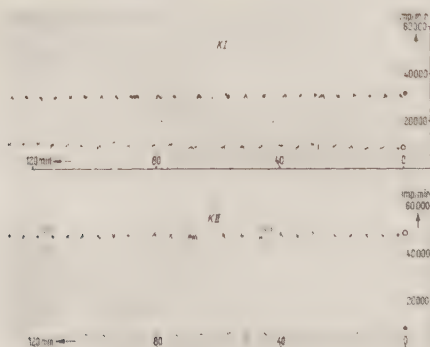


Abb.49: Registrierung der Konstanz der spektrometrischen Trennung im Bohrloch-Szintillationszähler über 2 Stunden: alternierende Messung eines Au^{198} - (●) und eines J^{131} - (○) Präparates im höherenergetischen Kanal K I und niederenergetischen Kanal K II

VIII. Die simultane Anwendung von Au^{198} -Kolloid und J^{131} -RB als voneinander unabhängige Testsubstanzen.

Durch die in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Untersuchungen über die Leberauffassung von Au^{198} -Kolloid und J^{131} -RB, die Kinetik ihrer Entnahme und deren Einfluß auf zweckmäßige Auswerteverfahren, sind die Grenzen der Untersuchungsmethoden für die einzelnen Testsubstanzen aufgezeigt. Die diagnostische Wertigkeit, besonders für Radiobengalrot in der komplexen Aussage über Elimination und Exkretion, wurde an Untersuchungsgruppen Leberkranker und Lebergesunder sowie unter pharmakologischen Einwirkungen geprüft. Die weitere Entwicklung konnte daher nur in Richtung einer, 1960 von Wolf /192/ erstmals vorgeschlagenen, Verknüpfung beider Untersuchungsverfahren zu einer Simultanmethode gehen, die über die Summe beider Einzelmethoden hinausreichende Informationen, besonders über die Wechselwirkung von Leberzellfunktion und -durchblutung, versprach.

Erste Versuche, die Au^{198} -Methode in Beziehung zur Leberzellfunktion zu setzen, wurden 1958 unternommen, als Höfer und Vetter /78/ den Befund der Bromthalein-Clearance der mit Radiogold gemessenen Durchblutungsgröße gegenüberstellten. Die Autoren definierten einen Extraktionsfaktor, der den prozentualen Anteil der Farbstoff-Entnahme ausdrückt, bezogen auf die Au^{198} -Eliminationskonstante als 100%, und stellten verschiedene Korrelationen auf. Landes und Kummer /92/, Fauvert, Benhamou und Mitarb. /50,51,52,54/ fanden in entsprechenden Untersuchungen Unterschiede zwischen akuter Hepatitis und Lebercirrhose, zwischen Stauungsleber und Gallenwegsverschluß. Über Beziehungen zwischen J^{131} -RB- und Au^{198} -Kolloid-Entnahme berichteten 1963 Mac Intyre, Christie, Koch-Weser und Gomez-Crespo /101/, Ferrini, Bestagno, Blassoni und Perroni /55/, sowie Berndt und Ernst /14/ bei Magenresezierten und Gastrektomierten. Die Untersuchungen können aus methodischer Sicht wegen der Verbindung aktiver und inaktiver Testsubstanzen mit ihren um Zehnerpotenzen unterschiedlichen "engenverhältnissen, bzw. wegen der zeitlich nacheinander, oft in größerem Abstand, erfolgenden Messung als nicht befriedigend betrachtet

werden, da sämtliche Regulationsvorgänge vernachlässigt werden. Entsprechend fehlt eine sichere und übereinstimmende Aussage über charakteristische pathologische Veränderungen.

Die vom Autor zunächst versuchte selektive Messung beider Testsubstanzen über der Leberoberfläche mittels Impulsdiskrimination führte in ihrer weiteren Entwicklung zu einer Anzahl verwickelter, physikalischer und meßtechnischer Probleme, die in Abschnitt VII aufgezeigt und formuliert sind. Die sich hieraus ergebenden heutigen Grenzen der Nachweisverfahren bildeten den Ausgangspunkt für die im folgenden darzustellenden Untersuchungen.

Methodisch wurde die Blutaktivitätsmessung von Venenblut nach intravenöser Injektion der Testsubstanzen in den Vordergrund gestellt. Für die angestrebte Standardisierung des Verfahrens bot die in VII beschriebene spektrometrische in vitro-Messung der Au^{198} - und J^{131} -RB Impulsraten im Bohrlochkristall eine zuverlässige und reproduzierbare Basis. Unabhängig davon wurden die Blutproben in geeigneten Intervallen wenigstens 2mal im Bohrlochprobenwechsler integral gemessen. Die spektrometrischen Werte (nach Korrektur für die gegenseitige Kanalbeeinflussung - (siehe III) wurden für beide Isotope halblogarithmisch aufgetragen und graphisch die Halbwertszeit des Verschwindens aus dem strömenden Blut ermittelt. Die Auswertung der zweimaligen Integralmessung erfolgte numerisch unter Benutzung der Werte für die ersten 8 Minuten post injectionem bei Au^{198} und die ersten 10 Minuten p.i. bei J^{131} -RB. Bei Aufstellung der halblogarithmischen Regressionsgeraden nach der Methode der kleinsten Quadrate wurden 1- oder 2-Minutenwerte, welche eine noch nicht abgeschlossene Durchmischung erkennen ließen, ausgeschlossen. Der Quotient beider Eliminationskonstanten ($k_{\text{J-RB}} / k_{\text{Au}}$) wurde als relatives Extraktionsverhältnis definiert.

Zusätzlich zu der Blut-Aktivitätsmessung erfolgte bei einem Teil der Untersuchungen die Registrierung von Oberflächenimpulsraten, teils integral, teils spektrometrisch in zwei Kanälen geeigneter energetischer Lage. Schließlich wurde die spektrale Energieverteilung über der Leber in ihrer zeitlichen Änderung nach Injektion der Leit isotope beobachtet, worüber unter VII berichtet ist.

Besonderer Wert wurde darauf gelegt, daß sowohl bei den Untersuchungen am Patienten als auch bei den Tierexperimenten trotz des damit verbundenen Verzichtes auf meßtechnische Vereinfachung optimal niedrige Aktivitätsdosen, die für Routineuntersuchungen geeignet sind, Verwendung fanden.

a) Experimentelle Untersuchungen am Hund.

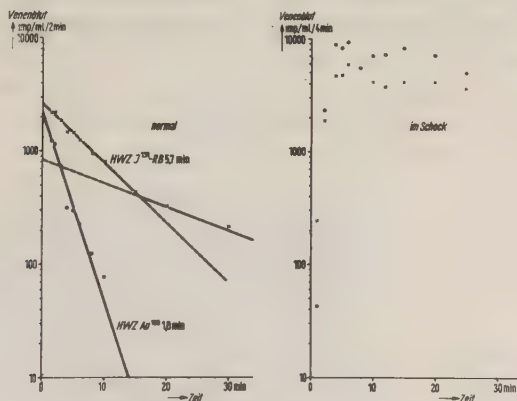


Abb.50: Blutaktivität nach simultaner i.v. Injektion von Au^{198} -Kolloid und J^{131} -RB beim Hund: Normaltier (links) - im Schock (rechts)

Injiziert man dem Hund in leichter Trapanal-Narkose je $10 \mu\text{C}$ beider Testsubstanzen gleichzeitig intravenös und entnimmt während 30 Minuten p.i. mittels Dauerkanüle aus der Kubitalvene eines anderen Beines Blutproben, so findet sich der in Abbildung 50 links gezeigte unterschiedliche Abfall der Impulsraten für Au^{198} -Kolloid und J^{131} -RB. Gegenübergestellt ist diesem Normalbefund im rechten Teil der Abbildung die erheblich verzögerte bis nahezu aufgehobene Elimination für beide Teststoffe bei einem Tier im Schock, verursacht durch Luftinsufflation in die Milz ohne stärkere Blutung. Die Mittelwerte aus 11 derartigen Leerversuchen an Hunden von 18,5 bis 30 kg Körpergewicht errechnen sich aus Tabelle 22 zu:

HWZ_{Au} 1,85 min k_{Au} $0,379 \pm 0,048 \text{ (min}^{-1}\text{)}$

HWZ_{J-RB} 6,08 min k_{J-RB} $0,117 \pm 0,018 \text{ (min}^{-1}\text{)}$

relatives Extraktionsverhältnis $31,02 \pm 4,65 \%$

Auf eine Korrektur der Eliminationskonstanten für Au¹⁹⁸, wie sie bei der Untersuchung von Leberkranken unumgänglich ist, konnte in der Gesamtgruppe der Hundversuche verzichtet werden, da sämtliche Versuche unter Verwendung einer Präparatcharge ausgeführt wurden, die nach dem oben dargestellten Kriterien günstige Eigenschaften besaß.

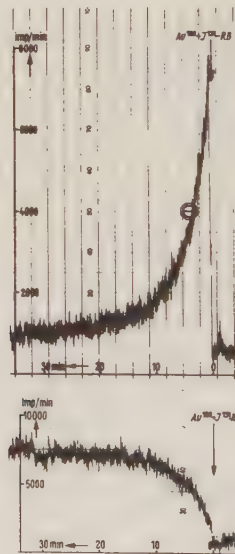


Abb.51: integrale, über Hals (oben) und Leber (unten) registrierte Impulsrate nach simultaner i.v.Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB beim Hund

Eine Gegenüberstellung der integral gemessenen Oberflächenimpulsrate über dem Hals des Tieres (=peripheres Blut) und der Leber, gibt Abbildung 51. Derartige Aktivitäts-Zeit-Kurven vermitteln aus den angegebenen Gründen zur Zeit nur einen qualitativen Eindruck von Veränderungen des Eliminationsvorgangs für die Einzelaktivitäten, erscheinen jedoch im Hinblick auf die unter III besprochene programmiert numerische Auswertung auch quantitativ von Interesse (Worsely /198/).

In weiteren Versuchen sollte der Einfluß verschiedener äußerer Einwirkungen auf Leberdurchblutung und -zellfunktion untersucht und geprüft werden, inwieweit das relative Extraktionsverhältnis überhaupt beeinflusbar ist.

Als Versuchsmodelle wurden gewählt 1. die Schädigung der Leberparenchymzelle durch Tetrachlorkohlenstoff - Intoxikation; 2. die Erhöhung des intraabdominellen Druckes auf 100-180 mm H₂O durch Luftinsufflation in die freie Bauchhöhle (= Pneumoperitoneum), 3. die Einwirkung von Histamin, 4. die Beeinflussung der intraportalen Zirkulation durch intravenöse Vasopressininjektionen und 5. in Stichversuchen die akute Pfortader-Druckerhöhung durch portale Paraffininjektion.

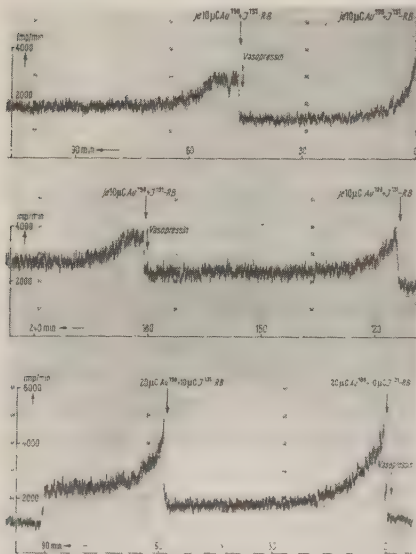


Abb.52: integrale, über dem Hals registrierte, Impulsrate nach wiederholter simultaner i.v.Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB beim Hund H 4 (oben) innerhalb 4-stündiger leichter Trapanal-Narkose alternierend je 2 Leerversuche und 2 malige Vasopressin-Einwirkung (unten) Vasopressin-Einwirkung mit anschließendem Leerversuch

Zunächst seien in einigen Abbildungen Beispiele derartiger Versuchsabläufe dargestellt. Abbildung 52 zeigt oben die über dem Hals integral registrierte Oberflächenimpulsrate bei Hund H 4, während 4 stündiger leichter Trapanal-Narkose (Gesamtdosis 900 mg,

mit 4 Einzelversuchen in der Reihenfolge Leerversuch - Vasopressin-Einwirkung - Leerversuch - Vasopressin-Einwirkung. Demonstriert ist die von der Narkose unabhängige Reproduzierbarkeit des Versuchsablaufs und die Möglichkeit mehrere Versuche in unmittelbarer zeitlicher Folge am selben Tier auszuführen. Den Verlauf

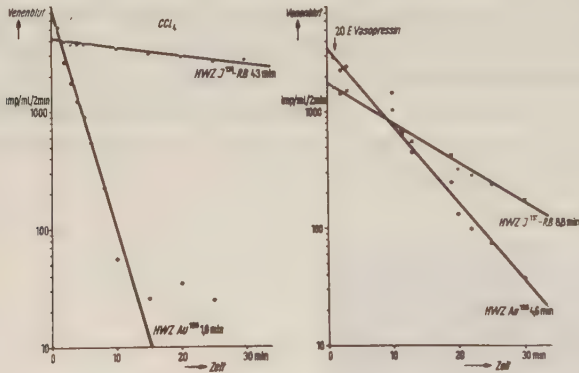


Abb.53: Blutaktivität nach simultaner i.v.Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB beim Hund: unter CCl₄-Intoxikation (links) unmittelbar nach 20 E Vasopressin i.v. (rechts)

Der Blutaktivität im typischen Vasopressin-Versuch zeigt Abbildung 53 rechts. Bei deutlich verlängerter Au-198-Halbwertszeit findet sich eine normale J¹³¹-RB-Verschwinderate und somit eine Erhöhung des relativen Extraktionsverhältnisses, d.h. die Leberauffang des Farbstoffes ist bei vermindertem Blutstrom verbessert. Gegenübergestellt ist diesem Versuch der Fall einer CCl₄-Vergiftung mit normaler Au¹⁹⁸-Halbwertszeit und auf das vierfache der Norm verlängerter Halbwertszeit für den Farbstoff, wobei das relative Extraktionsverhältnis deutlich vermindert ist.

Ein entsprechendes Beispiel für die Beeinflussung der Entnahme während intraabdomineller Drucksteigerungen durch Pneumoperitoneum und Wiederholung der Untersuchung bei demselben Tier unmittelbar nach Ablassen des Pneumoperitoneums zeigt Abbildung 54.

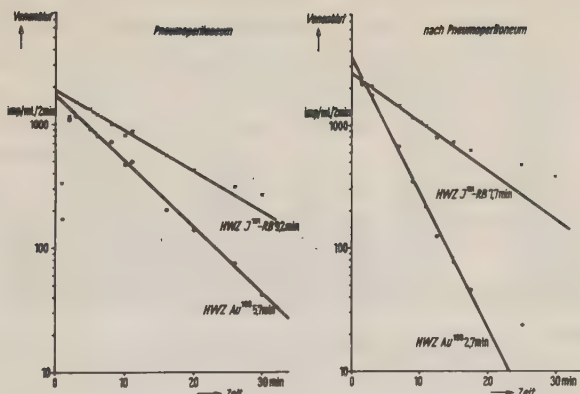


Abb.54: Blutaktivität nach simultaner i.v.Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB beim Hund: unter intraabdomineller Drucksteigerung auf 140 mm Wasser (Pneumoperitoneum) (links) - nach Ablassen des Pneumoperitoneums (rechts)

Eine Zusammenfassung der in den Tabellen 22-24 des Anhangs aufgeführten Einzelbefunde unter den verschiedenen Einwirkungen gibt Abbildung 55. Die zugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen errechnen sich zu

Einwirkung	N	$k_{Au^{198}}$	$k_{J^{131}-RB}$	rel. EV
normal	11	$0,379 \pm 0,048$	$0,117 \pm 0,018$	$31,02 \pm 4,65$
CCl ₄ (schwer)	4	$0,363 \pm 0,030$	$0,022 \pm 0,036$	$6,15 \pm 1,14$
CCl ₄ (leicht)	2	$0,375 \pm 0,079$	$0,103 \pm 0$	$28,35 \pm 6,15$
Pneumoperitoneum	4	$0,218 \pm 0,073$	$0,097 \pm 0,016$	$47,48 \pm 13,60$
nach Pneumoperitoneum	2	$0,270 \pm 0,010$	$0,113 \pm 0,030$	$41,85 \pm 9,55$
Histamin	4	$0,388 \pm 0,115$	$0,115 \pm 0,055$	$31,43 \pm 9,02$
Vasopressin	7	$0,213 \pm 0,058$	$0,127 \pm 0,064$	$57,53 \pm 12,25$

Die Signifikanzprüfung sichert die Einschränkung der Zellfunktion und des EV ($p < 0,001$) bei schwerer CCl₄-Vergiftung, die Verminderung der Durchblutung und des EV durch Pneumoperitoneum ($p < 0,001$), sowie die Einschränkung der Durchblutung auf im Mittel 56,5% ($p < 0,001$) bei verbessertem EV ($p < 0,001$) für die Vasopressin-Gruppe; die Veränderungen nach Pneumoperitoneum ergeben für Au¹⁹⁸ ein p von 0,001.

für das Extraktionsverhältnis zwischen 0,02 und 0,05, während Histamin in der gewählten Dosierung signifikant ohne Einfluß bleibt.

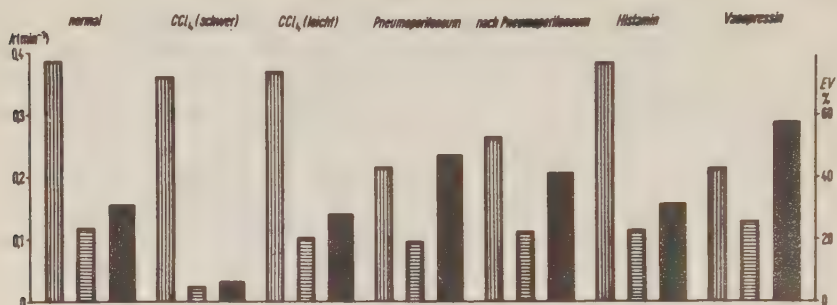


Abb.55: Mittelwerte der Eliminationskonstanten für Au-198-Kolloid und J-131-RB sowie des Extraktionsverhältnisses beim Hund unter verschiedenen Einwirkungen: 11 Leerversuche, je 4 Untersuchungen unter schwerer und leichter CCl₄-Intoxikation, 4 Versuche unter intraabdomineller Drucksteigerung durch Pneumoperitoneum, 2 nach Pneumoperitoneum, 4 Untersuchungen unter Histamin sowie 7 Vasopressin-Versuche

Auf die in den Tabellen angegebenen unterschiedlichen Verteilungsvolumina sei hingewiesen. Sie scheinen zusätzliche Aussagen zu erlauben, weisen jedoch im Augenblick aus methodischen Gründen noch eine erhebliche Streuung auf.

b) Untersuchungen am Menschen.

Für die Übertragung der geschilderten Methode auf die Untersuchung an Patienten war zunächst die für den Begriff des relativen Extraktionsverhältnisses und die Standardisierung der Methode überhaupt wesentliche Frage der Chargenabhängigkeit des Goldkolloids in Rechnung zu setzen. Wie in Abschnitt III ausgeführt, ist z.Zt. eine gewisse Variabilität der Substanz unvermeidlich und nur durch biologische Eichverfahren auszugleichen. Auf die Möglichkeit der tierexperimentellen Ermittlung der jeweiligen Eigenschaften einer Charge wurde eingegangen. Der zweite Weg ist die Eichung an lebergesunden bzw. hinsichtlich der Leberdurchblutung gesunden Probanden, bei welchen z.B. eine szintigraphische Untersuchung der Leber zum Metastasenausschluß indiziert ist. Die dritte Möglichkeit der "internen Eichung durch das simultan gegebene J¹³¹-RB folgt aus den Ergeb-

nissen dieses Abschnittes.

Zu klären waren die Fragen:

1. zwischen welchen Grenzen streut die Eliminationskonstante bei Normalpersonen innerhalb einer Charge des Kolloids?
2. in welchem Bereich bewegen sich die Mittelwerte für verschiedene Präparationen?
3. bleibt innerhalb verschiedener Chargen das Verhältnis der Eliminationskonstanten von normalen zu pathologischen Fällen erhalten?

Zur Beantwortung dienten die in Tabelle 25 und 26 aufgeführten Untersuchungen. Es handelt sich um die Befunde der Simultantuntersuchung von 36 Lebergesunden und von 26 Patienten mit gesicherter Lebercirrhose, die unter Verwendung 4 verschiedener Goldkolloidchargen (Ha, Sa, D1 und D2) erhoben wurden. Mittelwerte und Standardabweichung der unkorrigierten Au^{198} -Eliminationskonstanten errechnen sich für die Normalgruppen zu:

Ha (6 Fälle)	$0,240 \pm 0,040$	(min^{-1})
Sa (16 ")	$0,202 \pm 0,041$	"
D1 (8 ")	$0,269 \pm 0,044$	"
D2 (6 ")	$0,221 \pm 0,038$	"

für die Fälle von Lebercirrhose zu:

Ha (1 Fall)	$0,144$	(min^{-1})
Sa (8 Fälle)	$0,114 \pm 0,035$	"
D1 (13 ")	$0,156 \pm 0,041$	"
D2 (4 ")	$0,163 \pm 0,049$	"

Geht man in der Normalgruppe davon aus, daß - unter der Voraussetzung von Stichproben aus einer einheitlichen, "normalen", Population - der höchste erreichte k-Wert dem Kolloid entspricht, welches der Forderung nach möglichst vollständiger Entnahme in einer Leberpassage am nächsten kommt, so erscheint eine Korrektur in Anpassung an dieses sinnvoll. Aus dem Verhältnis $\bar{k}_{\text{opt.}} / \bar{k}$ folgt eine Zahl größer als 1, mit welcher die Untersuchungen der betreffenden Gruppe zu multiplizieren sind. Wendet man dieses Ver-

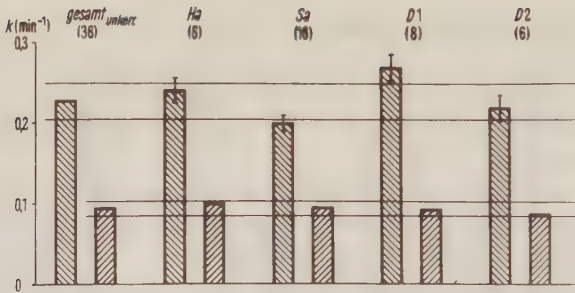


Abb.56: Mittelwerte der unkorrigierten Eliminationskonstanten für Au-198 und J-131-RB von 4 Normalgruppen unter Verwendung verschiedener Au-198-Kolloid-Präparate

fahren auf die Gruppe des gesamten Normalkollektivs an, so ergibt sich der korrigierte Mittelwert für k von 0,269 mit einer Streuung von 0,047. Die Häufigkeitsverteilung der korrigierten Einzelwerte in Abbildung 57 läßt eine befriedigende Normalverteilung erkennen, wobei kein Überwiegen einer bestimmten Charge in einer

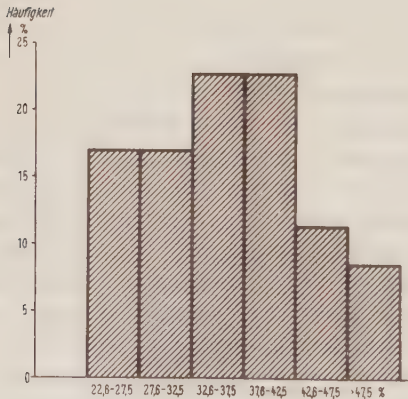


Abb.57: Häufigkeitsverteilung des "normierten Extraktionsverhältnisses" nach simultaner i.v.-Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB bei 36 Lebergesunden

Klasse zu beobachten ist. Auch bei Darstellung der Beziehung zwischen $k_{Au^{198}}$ und $k_{J^{131}-RB}$ (Abb.58) ergibt sich keine Bevorzugung eines der vier durch die Mittelwerte gegebenen Quadranten.

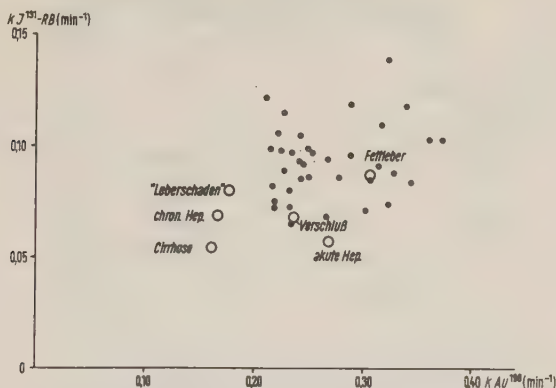


Abb.58: Beziehung zwischen den Eliminationskonstanten für Au^{198} -Kolloid und J^{131} -RB nach simultaner Injektion bei Lebergesunden und den Gruppenmittelwerten verschiedener Lebererkrankungen

Die Beantwortung der 3. Frage nach dem konstanten Verhältnis von normalen zu pathologischen Befunden erfolgt anhand der Gegenüberstellung von Normalfällen mit den Befunden von Patienten mit Lebercirrhose (Tab.29/30). Diese Krankheitsgruppe ist trotz der zwangsläufig auch ihr innewohnenden Inhomogenität infolge unterschiedlicher Schwere der Erkrankung durch das definierte morphologische Substrat für einen derartigen Vergleich am ehesten geeignet. Es ist ersichtlich, daß innerhalb der 4 mit unterschiedlichen Kolloidchargen untersuchten Gruppen die Mittelwerte der korrigierten Au^{198} Eliminationskonstanten (mit 0,161 - 0,152 - 0,156 - 0,169 (ohne Fall 24) /min) gut übereinstimmen, d.h. die vorgenommene Korrektur nach dem Kolloid bester Entnahme befriedigt.

Ein Beispiel für den Verlauf der Blutaktivität nach Simultaninjektion der Testsubstanzen gibt Abbildung 59 in Gegenüberstellung eines Normalfalles zu einem typischen Befund bei Lebercirrhose. Es sind die durch spektrometrische Messung erhaltenen

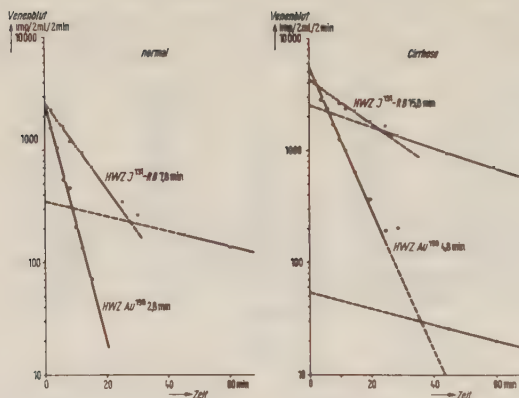


Abb.59: Venenblut-Aktivität nach simultaner i.v.Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB bei einem Lebergesunden (li.) - bei einem Patienten mit Lebercirrhose (re.)

Impulszahlen in halblogarithmischer Darstellung aufgetragen und die graphisch ermittelten Halbwertszeiten angegeben. Entsprechende Beispiele über der Leber kontinuierlich registrierter Impulsraten in spektrometrischer Trennung sowie der integralen peripheren Impulsrate (über dem Oberschenkel, unblutig gemessen) zeigen die Abbildungen 60 und 61. Die erhebliche Verlangsamung der Raffung im Falle der Lebercirrhose kommt sowohl im höher-energetischen Bereich Kanal I (mit überwiegender Au¹⁹⁸-Aktivität) als auch besonders im niederenergetischen Kanal II (mit überwiegender J¹³¹-RB-Aktivität) qualitativ deutlich zum Ausdruck. Auf die quantitative Auswertung der simultanen Oberflächenmessung mit der Problematik der unvermeidbaren Kanalbeeinflussung bei nahe benachbarten gamma-Energien der benutzten Isotope wurde in Abschnitt VII eingegangen. Die zugehörige Kurve der Blutaktivitäten gibt Abbildung 60. Angeschlossen seien in Abbildung 61 zwei typische Befunde bei subakuter Hepatitis (links) und chronischer Cholangitis (rechts).

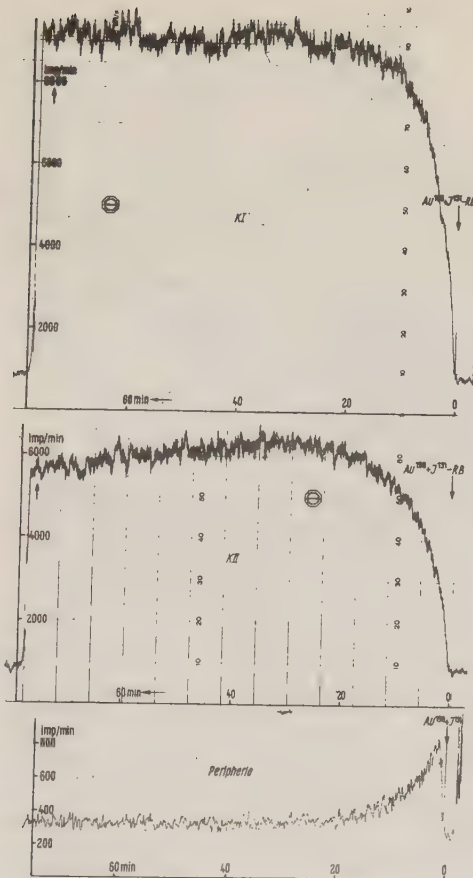


Abb.6o: Oberflächenimpulsrate über der Leber, diskriminierend in zwei Kanälen gemessen, und über der Peripherie (li.Oberschenkel), integral gemessen, nach simultaner Au-198-Kolloid- und J-131-RB-Injektion

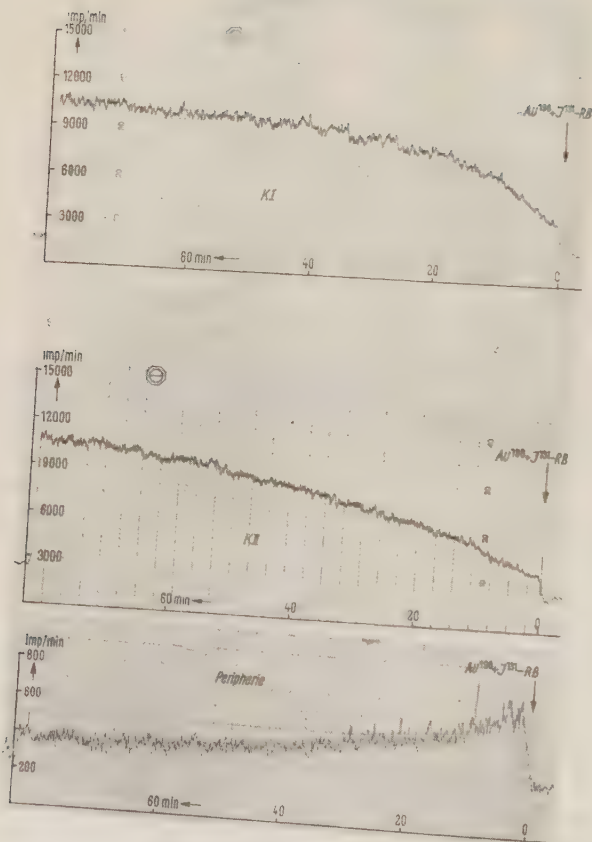


Abb.61: Oberflächenimpulsrate über der Leber, diskriminierend in zwei Kanälen gemessen, und über der Peripherie (li.Oberschenkel), integral gemessen, nach simultaner Au-198-Kolloid und J-131-RB-Injektion

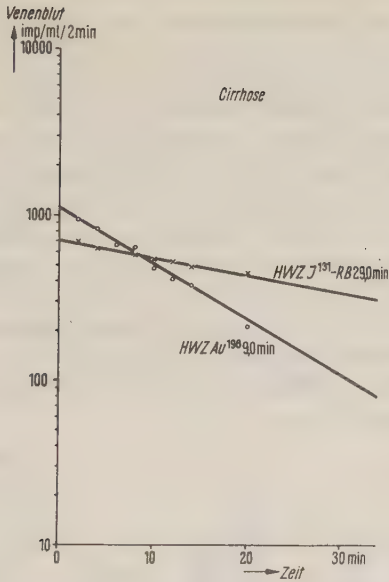


Abb.62: Venenblut-Aktivität nach simultaner i.v. Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB bei einem Patienten mit Lebercirrhose

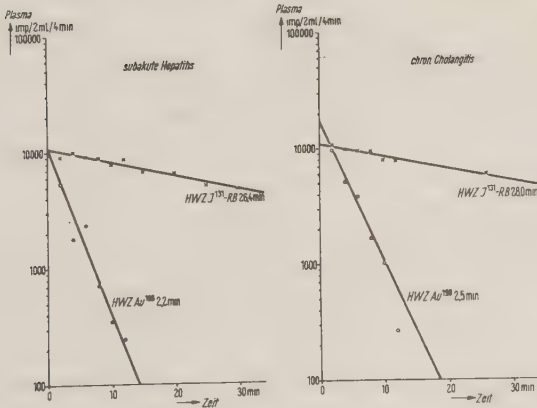


Abb.63: Plasma-Aktivität nach simultaner i.v. Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB bei einem Fall von subakuter Hepatitis (li.) und einem Patienten mit chronischer Cholangitis (re.)

Zusammengefaßte Ergebnisse der Blutmessung bei simultaner Untersuchung Leberkranker.

Untersucht wurden in dieser Gruppe insgesamt 55 Patienten mit diagnostisch gesicherter Lebererkrankung, welche sich verteilen auf 26 Fälle von Lebercirrhose, 6 Fälle von akuter Hepatitis, 6 Fälle von chronischer Hepatitis, 4 Fälle von Fettleber, 8 Fälle von Gallenwegserkrankungen mit unterschiedlicher Leberparenchymbeteiligung und schließlich 5 Fälle von sog. "Leberschaden", bei welchen pathologische Funktionsausfälle ohne histologischen Befund vorlagen. Die Einzeldaten sind aus Tabelle 26 und 27 ersichtlich. Für die verschiedenen Untersuchungsgruppen ergeben sich bei der statistischen Aufarbeitung die nachfolgenden Mittelwerte und Standardabweichung für die Eliminationskonstanten und das relative Extraktionsverhältnis:

Untersuchungs- gruppe	N	$k_{Au^{198}}^{kor.}$ (min^{-1})	$k_{J^{131}-BB}$ (min^{-1})	EV (%)
Lebergesunde	36	$0,269 \pm 0,047$	$0,093 \pm 0,017$	$35,22 \pm 8,15$
Cirrhose	26	$0,161 \pm 0,046$	$0,0545 \pm 0,020$	$35,20 \pm 12,53$
akute Hepatitis	6	$0,269 \pm 0,0683$	$0,057 \pm 0,022$	$23,70 \pm 12,75$
chron. Hepatitis	6	$0,167 \pm 0,044$	$0,068 \pm 0,016$	$42,63 \pm 11,32$
Fettleber	4	$0,3065 \pm 0,023$	$0,0865 \pm 0,0456$	$28,57 \pm 15,80$
Gallenwegs- erkrankungen	8	$0,237 \pm 0,043$	$0,068 \pm 0,031$	$29,33 \pm 13,10$
"Leberschaden"	5	$0,177 \pm 0,030$	$0,080 \pm 0,019$	$45,60 \pm 10,85$

Die Wahrscheinlichkeit für eine Verzögerung der Au^{198} -Clearance gegenüber der Normalgruppe ist mit einem $p < 0,001$ hoch signifikant bei den Fällen von Cirrhose, chronischer Hepatitis und sog. Leberschaden; bei den Gallenwegserkrankungen besteht mit einem p zwischen 0,05 und 0,1 die Möglichkeit einer verzögerten Entnahme. Der Mittelwert bei Fettleber weist auf eine beschleunigte Au^{198} -Raffung hin, die sich wegen der geringen Fallzahl mit einem p zwischen 0,1 und 0,2 nicht beweisen läßt. Die Einschränkung der Farbstoffclearance läßt sich in den Gruppen Cirrhose, akute und chronische Hepatitis mit einem $p < 0,01$, bei den Gallen-

wegserkrankungen zwischen 0,01 und 0,001 sichern und ist bei sog. Leberschaden noch wahrscheinlich. Das relative Extraktionsverhältnis schließlich stimmt bei der Lebercirrhose mit Lebergesunden überein, ist bei der chronischen Hepatitis und beim Leberschaden mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 bzw. weniger als 2% erhöht. Bei der akuten Hepatitis ist es mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 5 und 10% eingeschränkt, ebenso, allerdings ohne die Möglichkeit statistischer Sicherung, bei Fettleber vermindert.

Einen zusammenfassenden Überblick vermittelt das Diagramm der Abbildung 64.

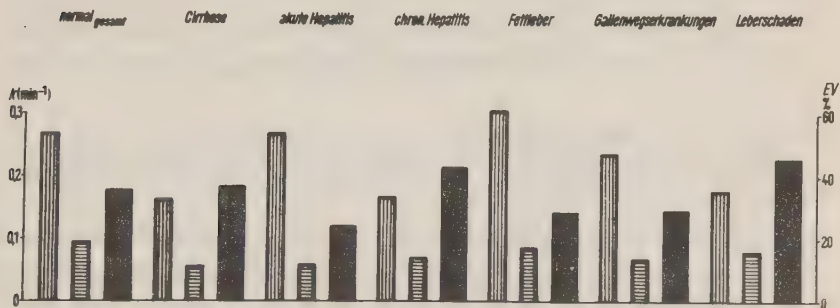


Abb.64: Mittelwerte der Eliminationskonstanten für Au-198-Kolloid und J-131-RB sowie des Extraktionsverhältnisses bei 36 Lebergesunden, 26 Fällen von Lebercirrhose, 6 Fällen von akuter Hepatitis, 6 Fällen von chron. Hepatitis, 4 Fällen von Fettleber, 8 Fällen von Gallenwegserkrankungen mit Leberbeteiligung, sowie 5 Patienten mit sog. "Leberschaden"

Wegen des interessanten Befundes der völligen Übereinstimmung des relativen Extraktionsverhältnisses in Normalfällen und bei Lebercirrhose, wurde weiter die Korrelation zwischen k_{Au-198} und $k_{J-131-RB}$ untersucht (Abb.65). Dabei entsprechen die schwarzen Punkte unkomplizierten Cirrhosefällen, die offenen Kreise dekompensierten Patienten. Die Untersuchung der nicht dekompensierten Fälle nach dem varianzanalytischen Verfahren ergibt bei einem r von 0,48 ein Bestimmtheitsmaß zwischen 95 und 99% für das Bestehen einer Korrelation beider Größen, d.h. Durchblutung

und Parenchymleistung der Leber sind in gleichem Maße eingeschränkt.

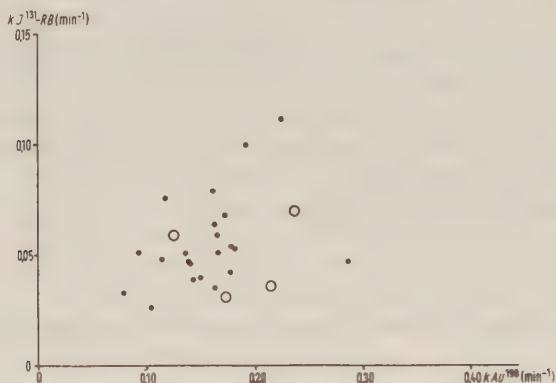


Abb.65: Beziehung zwischen der Eliminationskonstanten für Au-198-Kolloid und J-131-RB nach simultaner Injektion bei 26 Fällen von Lebercirrhose (die offenen Kreise geben dekompensierte Patienten an)

Die Angabe der Durchblutungsgröße durch die Eliminationskonstante, d.h. den relativen Anteil des Minutenvolumens, der das interessierende Organ durchströmt (Lewis /98/), hat sich noch nicht allgemein eingeführt. Es seien deshalb die Mittelwerte der einzelnen Krankheitsgruppen in die Zahlen der tatsächlichen Durchblutung umgerechnet. (Die Spalte "theoretisches Blutvolumen" der Tabelle wurde aus dem Gewicht des Untersuchten unter der Annahme eines Blutvolumens von 71,4 ml/kg ermittelt.)

Untersuchungs- gruppe	Gewicht (kg)	theoret. Blutvol.(l)	Leberdurchblutung		
			%Min.Vol.	ml/min	ml/min/kg
Lebergesunde	73,9	5,265	26,9	1.415	19,2
Cirrhose	67,0	4,787	16,1	770	11,5
akute Hepatitis	63,5	4,534	26,9	1.220	19,2
chron.Hepatitis	74,0	5,287	16,7	880	11,9
Fettleber	80,9	5,773	30,7	1.770	21,9
Gallenwegs- erkrankungen	70,4	5,018	23,7	1.195	16,9
"Leberschaden"	71,2	5,091	17,7	900	12,6

Die Werte lassen für diese Teilaussage der Simultanuntersuchung eine gute Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen, mit verschiedenen Methoden gewonnenen Zahlen, erkennen (Zusammenfassungen bei Hoffmeister /79/ und Schmitt /140,141/).

Schließlich wurde bei 26 Probanden (Tab.28) unter pharmakologischer Einwirkung das Verhalten von Leberdurchblutung und -zellfunktion mittels der Simultanmethode untersucht. Es handelte sich um 6 Patienten unter Marcumar-Dauertherapie über wenigstens 1 Jahr und um je 10 Untersuchungen unmittelbar nach Ichthophen (in einer Dosis von 10 ml, entsprechend 750 mg Calcium bituminosulfonicum speciale) und Hepsan in einer Menge von 5 ml (entsprechend 0,1 g Cholinchlorid und etwa 1 g Methionin). Die Ergebnisse unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen dem Normalkollektiv gegenübergestellt:

Untersuchungs- gruppe	N	$k_{Au^{198}} \text{ korr.}$ (min^{-1})	$k_{J^{131}-RB}$ (min^{-1})	EV (%)
Normale	36	$0,269 \pm 0,047$	$0,093 \pm 0,017$	$35,22 \pm 8,15$
Marcumar- Dauertherapie	6	$0,2255 \pm 0,081$	$0,074 \pm 0,017$	$36,05 \pm 13,13$
Ichthophen	10	$0,238 \pm 0,048$	$0,082 \pm 0,024$	$35,79 \pm 11,92$
Hepsan	10	$0,247 \pm 0,047$	$0,079 \pm 0,018$	$32,92 \pm 9,36$

Graphisch sind die Verhältnisse im Diagramm der Abbildung 66 ausgedrückt. Die statistische Auswertung ergibt in der Marcumar-Gruppe für Au^{198} eine mit einem p zwischen 0,02 und 0,05 wahrscheinliche, für $J^{131}-RB$ gesicherte (p 0,001 - 0,01) Entnahmeverzögerung, während für Ichthophen keine sichere Beeinflussung nachweisbar ist. Nach Hepsan-Gabe muß eine geringe Einschränkung der Farbstoff-Clearance (Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1 und 2 %) bei sonst unveränderten Verhältnissen angenommen werden.

Besonders dem Befund unter Marcumar-Dauertherapie kommt, trotz

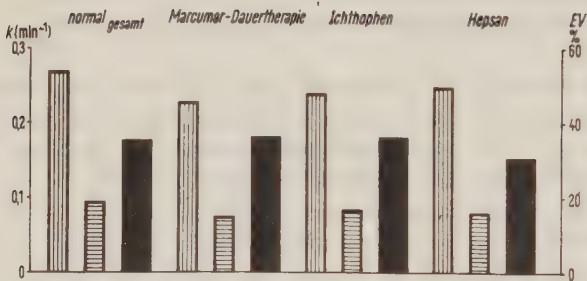


Abb.66: Mittelwerte der Eliminationskonstanten für Au-198-Kolloid und J-131-RB sowie des Extraktionsverhältnisses bei 6 Patienten unter Marcumar-Dauertherapie, bei 10 Probanden unmittelbar nach i.v. Ichthophen-Gabe, sowie bei 10 Personen nach i.v. Hepsan-Injektion

der geringen Fallzahl, klinische Bedeutung zu. Er ergänzt Ergebnisse von Adlercreutz /1/, dahin, daß die Dicumarin-Derivate neben einer Durchblutungseinschränkung (oder Beeinträchtigung des RES der Leber ?) auch die Parenchymfunktion, über die Einschränkung der Prothrombin-Bildung hinaus, hemmen.

Abschließend sei ein Beispiel aus Stichversuchen unter simultaner Verwendung von Au¹⁹⁸-Kolloid, bzw. J¹³¹-RB und J¹²⁵-RB in Abbildung 67 gezeigt. In diesen Untersuchungen wurden die Kanäle so gewählt, daß in K I (10-100 % des Spektrums) nur Au¹⁹⁸-Aktivität in K II (0-10 %) überwiegend das niederenergetische J¹²⁵ und der unvermeidbare niederenergetische Comptonanteil des Goldes erfaßt wurde. Die bei Beendigung der Au¹⁹⁸-Clearance noch nicht abgeschlossene Bengalrotentnahme kommt deutlich zur Darstellung. Im Augenblick ist das verfügbare J¹²⁵-RB - wahrscheinlich wegen mangelnder Eignung des inaktiven Ausgangsmaterials -

für diagnostische Zwecke noch nicht zu empfehlen, da es bei der simultanen Prüfung gegen J^{131} inkonstante Entnahmeverhältnisse bei kleineren k-Werten aufweist.

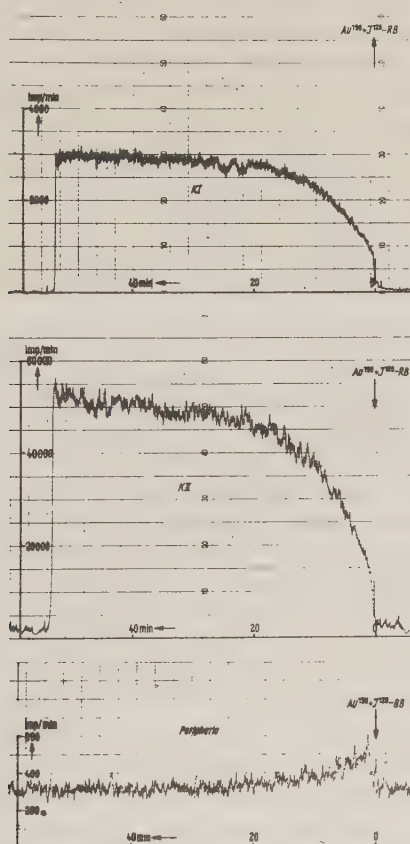


Abb.67: Oberflächenimpulsrate über der Leber, diskriminierend in zwei Kanälen gemessen, und über der Peripherie (li. Oberschenkel), integral gemessen, nach simultaner Gabe von Au-198-Kolloid und J-125-RB bei einem Patienten mit Lebercirrhose

Zusammenfassung:

Einleitend wird die Bedeutung von Clearanceverfahren für das Studium der Physiologie der Leber und die Diagnostik ihrer Erkrankungen anhand bisher vorliegender Ergebnisse besprochen. Neben konventionellen inaktiven Stoffen stehen seit etwa 10 Jahren radioaktive Kolloide zur Messung der Leberdurchblutung und Isotopenmarkierte Farbstoffe zur Untersuchung überwiegend der Parenchymleistung zur Verfügung. Auf Grund einer Diskussion der vorhandenen Testsubstanzen unter Berücksichtigung eigener Untersuchungen über Cr^{51} -polyphosphat und hitzenaturiertes Cr^{51} -Albumin, werden Au^{198} als Kolloid und J^{131} -Bengalrot (RB) in den Mittelpunkt der Arbeit gestellt. Beide Nuklide bieten durch die emittierte gamma-Strahlung die Möglichkeit der Oberflächen-Aktivitätsmessung.

Als methodische Grundlagen werden, nach einer näheren Charakterisierung der Testsubstanzen, die Technik der integralen Strahlungsmessung, der energetischen Impulsdiskrimination durch 2-Kanal- und Vielkanalspektrometrie dargestellt und die benutzten Geräte zusammengefaßt. Die für die Untersuchung von Clearance-Vorgängen wichtigsten mathematischen Zusammenhänge werden formuliert und die für Mehrfachmarkierungen gebrauchten Beziehungen abgeleitet. Zu erwähnen sind erste Versuche einer elektronisch-numerischen Auswertung zusammengesetzter Exponentialfunktionen mit Variation der Zahl der gesuchten Exponenten, die weiterer Bearbeitung im Hinblick auf die allgemeine nuklearmedizinische Wichtigkeit derartiger Funktionalzusammenhänge bedürfen.

Klinische und experimentelle Untersuchungen befassen sich mit Fragen der Au^{198} -Kinetik. Zur experimentellen Prüfung des hepatisch gerafften Anteils einer Au^{198} -Testdosis erweist sich die Ratte als geeignet. Eine allgemein für die Prüfung der organselektiven Raffung brauchbare Methode mit Aktivitätsmessung eines aliquoten Organanteils, des Restkörpers und des Schwanzes zur quantitativen Berücksichtigung des Injektionsfehlers wird angegeben. Die tatsächliche Leberraffung beträgt für zwei Kolloid-Chargen $90,10 \pm 0,30\%$ bzw. $93,34 \pm 0,69\%$ bei Normaltieren, $86,88 \pm$

1,34% bzw. $91,83 \pm 0,90\%$ nach Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation. Auf die Möglichkeit der biologischen Eichung von Testkolloiden auf diesem Weg wird hingewiesen. Profilmessungen über dem Gesamtkörper, die für den gamma-Strahler Au^{198} ausführbar sind, erlauben auch am Menschen eine Aussage über das Verhältnis von hepatisch und extrahepatisch gerafftem Kolloid, ein methodisches Verfahren, das in pathologischen Fällen zur Vermeidung von Fehlaussagen wichtig ist.

Untersuchungen zur Abhängigkeit der Eliminationskonstanten für Au^{198} vom Meßort, als einer wichtigen Ursache für mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Autoren, ergaben für das Verhältnis $k_{\text{Leber}}/k_{\text{Peripherie}}$ bei der Ratte (am Hals gemessen) Mittelwerte zwischen 1,14 und 1,23, beim Hund (am Hals gemessen) von 1,32 und beim Menschen (über der A.femoralis gemessen) von 1,29. Dabei findet sich eine abnehmende Reihenfolge für die Größe der Leberdurchblutung (ausgedrückt durch die Eliminationskonstante in % des Blutvolumens) von der Ratte mit 85,5 - 91,7%, über den Hund mit 34,7% zum Menschen mit rund 20% in z.T. pathologischen Fällen ohne Korrektur für verschiedene Kolloidchargen, bzw. 26,9% bei der Vollblutmessung Lebergesunder unter Korrektur für unterschiedliche Kolloideigenschaften.

An Untersuchungen mit wiederholter Gabe von Au^{198} in steigender Dosierung über Zeitspannen von Stunden bis zu 21 Tagen wird die Unabhängigkeit von einem Dosisfaktor bis zu 200 gezeigt. Ein Beispiel für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse innerhalb einer Meßart geben die Mittelwerte aus 30 Befunden - ohne Berücksichtigung der hier unerheblichen Kolloidcharge - mit der Reihenfolge der Eliminationskonstanten $k_{\text{Vollblut}} 0,161/\text{min}$, $k_{\text{A.femoralis}} 0,191/\text{min}$, $k_{\text{Leber}} 0,207/\text{min}$.

Die Untersuchung der Initialphase der Au^{198} -Raffung unter Benützung des Kernspeichers des verwandten Vielkanalanalysators schließlich bietet einen methodisch günstigen Weg, die V.cubitalis - A.hepatica- und Pfortader-Strömungszeit zu messen und gleichzeitig die Radiogold-Clearance in der üblichen Weise zu bestimmen.

Bei Dauerinfusion über 40 min weisen sowohl Au^{198} -Kolloid als auch J^{131} -Bengalrot nach einer Einstellungszeit von 5-6 Minuten einen linearen Anstieg der Leberimpulsrate auf, während die Blutaktivität

einem nach 30-35 Minuten erreichten Maximalwert zustrebt, der in den untersuchten pathologischen Fällen höher liegt als bei Lebergesunden. Die Verschwinderate aus dem Blut nach Infusionsende ist für Au-Kolloid beider benutzter Chargen gegenüber der Einmalinjektion verzögert, wohl als Ausdruck der während der Infusion bevorzugten Entnahme der größeren Partikel.

Für die J^{131} -Bengalrot-Untersuchung mit Lebermessung der Aktivität stellt die Berücksichtigung der Ausscheidung des Farbstoffes die bedeutendste Auswerteschwierigkeit dar. Die Exkretion wird nach szintigraphischer Klärung der Verhältnisse am Menschen und am Hund durch Messung der Impulsrate über der Leber und dem Dünndarm, sowie in einem Falle von Ductus hepaticus-Drainage direkt geprüft. Die Oberflächenmessung erlaubt wertvolle klinische Aussagen über die Durchgängigkeit des Gallenwegssystems und die exkretorische Funktion der Leber. Hinsichtlich der kinetisch wichtigen Frage nach einer beim Menschen exponentiell oder stetig erfolgenden Gallenausscheidung aus der Leberzelle konnte eine abschließende Klärung nicht erfolgen; die theoretischen Möglichkeiten werden diskutiert. Praktisch verwertbare Befunde liefert die Gegenüberstellung der Halbwertszeit der peripheren Clearancekurve des Farbstoffes und der Halbwertszeit seiner Leberraffung mit und ohne Exkretionsberücksichtigung. Ausgehend von 23 Normalbefunden wird die Treffsicherheit beider Auswerteverfahren an insgesamt 76 gesichert pathologischen Fällen untersucht. Dabei ergibt sich der Anteil sicher verwertbarer pathologischer Befunde (HWZ = ± 2 s) für die Gesamtgruppe zu 45,9% bei Verwendung der korrigierten peripheren Verschwinderate, zu 19,4% bei Auswertung der Leberimpulskurve mit Exkretionsberücksichtigung und zu 49,3% bei Auswertung der Leberimpulskurve ohne Exkretionsberücksichtigung. Bei Aufschlüsselung dieser für die J^{131} -Bengalrot-Methode als Einzeluntersuchung wichtigen Zahlen nach den Diagnosen finden sich zutreffende Aussagen mit der folgenden prozentualen Häufigkeit:

	Peripherie korr.	Leber mit Ex.	Leber ohne Ex.
Cirrhose	69,2 %	40,6 %	78,5 %
chron.Hepatitis	49,9 %	23,6 %	53,0 %
akute Hepatitis	40,0 %	30,7 %	46,3 %
Fettleber	37,5 %	10,0 %	40,0 %

Durch diese Zahlen erscheint die Zweckmäßigkeit der Auswertung der Leber-Aktivitäts-Zeit-Kurve nach J^{131} -Bengalrot ohne Exkretionsberücksichtigung gerechtfertigt.

Weitere Beobachtungen befassen sich mit der Farbstoff-Entnahme bei Leberkranken mit wiederholter Untersuchung unter der Einwirkung verschiedener Pharmaka (z.B. Persantin, Kallikrein, Euphyllin, Liquemin). Es zeigt sich eine bemerkenswerte Konstanz der normalen bzw. individuell eingeschränkten Entnahmeverhältnisse, wie sie vom Autor früher bereits bei Lebergesunden festgestellt wurde.

Untersuchungen am Wasserphantom dienen der Prüfung der spektrometrischen Grundlagen der in vivo-Messung innerer Organe. Auf die Schwierigkeiten der quantitativen Auswertung von Organspektren nach Gabe eines oder mehrerer Radionuklide wird eingegangen und an Beispielen die Notwendigkeit der Aufstellung einer "spektrometrischen Kollimatorcharakteristik" gezeigt. Eine Rolle spielen die beschriebenen Veränderungen des Sekundärstrahlungs-Spektrums auch bei der üblichen integralen Messung durch ihren unterschiedlichen Beitrag zur tatsächlichen Nutzimpulszahl. Eine elektronische Auswertung der Organspektren, ausgehend von der mathematischen Formulierung des Integrals über die einzelnen Raumelemente des vom Detektor "gesehenen" Körperabschnittes wird als wünschenswert erachtet. Die z.Zt. verfügbaren Möglichkeiten der Spektrum-Stabilisation werden diskutiert und an einer Gruppe von 30 Untersuchungen unter Stabilisation durch einen hochenergetischen gamma-Strahler (Co^{60}) die gegenseitige Kanalbeeinflussung bei Lebermessung von Au^{198} und J^{131} -Bengalrot in Abhängigkeit von Meßtechnik und biologischen Faktoren geprüft.

Die besprochenen, z.Zt. bestehenden spektrometrischen Schwierigkeiten lassen sich ausschalten oder unter Kontrolle bringen bei der simultanen Blutmessung beider Testsubstanzen. Diese erlaubt wegen ihrer physikalisch und biologisch einwandfreien Untersuchungsbedingungen quantitative Aussagen über Durchblutung und Funktion der Leber und gibt im relativen Extraktionsverhältnis ($k_{J^{131}-RB} / k_{Au^{198}}$) eine Maßzahl für ihre Verknüpfung. Die entwickelte Methodik und der Formalismus ihrer Auswertung werden im einzelnen beschrieben, besonders auch die Korrektur für Au^{198} -Chargen unterschiedlicher Entnahmegeschwindigkeit.

Tierexperimentelle Untersuchungen am Hund lassen eine signifikante Einschränkung der Parenchymfunktion bei ungestörter Durchblutung unter schwerer CCl_4 -Intoxikation nachweisen als Beispiel eines einseitig nach unten verschobenen Extraktionsverhältnisses ($6,15 \pm 1,14$ % gegenüber $31,02 \pm 4,65$ % in Normalfällen). Ein gegensinniges Verhalten findet sich unter Vasopressin, dem in der modernen Behandlung der Oesophagus-Varizenblutung wesentliche Bedeutung zukommt. Hier ist die Durchblutung auf im Mittel $56,5$ % der Norm eingeschränkt bei eher gering erhöhter Farbstoffentnahme, sodaß ein signifikant erhöhtes Extraktionsverhältnis von $57,53 \pm 12,25$ % resultiert. Weitere statistisch gesicherte Befunde lassen sich bei intraabdomineller Drucksteigerung durch Pneumoperitoneum (eingeschränkte Durchblutung und, weniger erheblich, eingeschränkte Farbstoffentnahme bei Extraktionsverhältnis von $47,48$ %) sowie nach Ablassen des Pneumoperitoneums erheben, während Histamin ohne Einfluß blieb.

Beim Menschen ergibt die Methode Normalwerte von $k_{\text{Au kor.}}$ $0,269 \pm 0,047/\text{min}$ und $k_{\text{J}^{131}\text{-RB}}$ $0,093 \pm 0,017/\text{min}$ und einem relativen Extraktionsverhältnis von $35,22 \pm 8,15$ % (erhoben an 36 Lebergesunden). In pathologischen Fällen lassen sich - im Gegensatz zu den bisher aus der Literatur bekannten, unter methodisch unzureichenden Bedingungen erhobenen Befunden - signifikante und für die Pathophysiologie der Leber wesentliche Unterschiede zwischen verschiedenen Erkrankungen des Organs nachweisen.

26 Fälle von Lebercirrhose wiesen eine gleichsinnige Einschränkung von Durchblutung und Zellfunktion auf, die beide hoch signifikant unter den Normalwerten liegen, während das Extraktionsverhältnis mit Lebergesunden übereinstimmt. Die Berechnung der Kovarianz zwischen eingeschränkter Au^{198} -Kolloid- und J^{131} -Bengalrot-Elimination ergibt - unter Ausschluß der dekompenzierten Patienten - eine enge Abhängigkeit. Ein ähnliches Verhalten wie die Cirrhose weisen Fälle von chronischer Hepatitis und sog. Leberschaden auf, wobei allerdings die Durchblutung gegenüber der Parenchymfunktion stärker eingeschränkt ist, sodaß ein mit im Mittel $42,63 \pm 11,32$ % bzw. $45,60 \pm 10,85$ % erhöhtes Extraktionsverhältnis folgt. Demgegenüber findet sich bei der akuten Hepatitis mit etwa normaler Durchblutung bei eingeschränkter Farbstoff-Clearance ein Entnahmeverhältnis von $23,70 \pm 12,75$ % und bei Fettleber mit eher er-

höherer Au¹⁹⁸-Raffung ein solches von $28,57 \pm 15,80$ %. Gallenwegserkrankungen schließlich weisen bei höchstens mäßig eingeschränktem Stromvolumen ein Extraktionsverhältnis von $29,33 \pm 13,20$ % auf. Die prozentuale Durchblutungsgröße wird auch als tatsächliche Durchflußgröße unter Verwendung des theoretischen Blutvolumens angegeben.

Bei den weiter vorgenommenen Untersuchungen zur Beeinflussung des Extraktionsverhältnisses durch Pharmaka (Marcumar-Dauertherapie über wenigstens 1 Jahr, Ichthophen und Hepsan) besteht unter Marcumar eine - im Hinblick auf die Anticoagulantien-Dauertherapie bemerkenswerte - Einschränkung von Leberdurchblutung und -zellfunktion bei normalem Extraktionsverhältnis mit trotz kleiner Fallzahl hinreichender Signifikanz.

Zum Abschluß dieser Arbeit ist es dem Autor eine angenehme Pflicht,

Herrn Prof.Dr.W.Specht (Vorstand des Mathematischen Instituts der Universität) und Herrn Dipl.Math. G.Goos für Beratung bei den Fragen der elektronisch-numerischen Datenverarbeitung und die Gewährung von Maschinen-Rechenzeit,

Herrn Priv.Doiz.Dr.J.Horstmann (Physiol.-Chem.Institut der Universität, Direktor Prof.Dr.Dr.F.May) für die Ausführung der Ultrazentrifugen-Untersuchungen,

Herrn Dr.J.Klatte (Hygien.-Bakteriolog.Institut der Universität, Direktor Prof.Dr.M.Knorr) für die Anfertigung der elektronenoptischen Aufnahme,

Herrn Dipl.Ing.W.Klein (Friesecke und Höpfner, G.m.b.H. Erlangen-Bruck) für die Unterstützung bei den technischen Fragen der Spektrum-Stabilisation und den

Herren Drr. G.Kleyensteiber und E.Krönert für tatkräftige Mithilfe im Laboratorium

verbindlichst zu danken.

L i t e r a t u r :

- 1) Adlercreutz, E. a. Petterson, T. Lancet 7279 (1963/I), 470
- 2) Banaszak, E.F., Stekiel, W.J., Grace, R.A. a. Smith, J.J. Amer.J.Physiol. 198, 877 (1960)
- 3) Baptista, A.M. a. Carvalho, J.S. Proc.Sec.United Nations Int. Conf.on the Peaceful Uses of Atomic Energy 26, 151 (1958)
- 4) Barbier, F. et de Weerd, G.A. II.Weltkongr.Gastroenterologie, München 1962; III, 45 (1963)
- 5) Becker, J. u. Fliedner, Th. Sdbde.Strahlentherapie 38, 1 (1958)
- 6) Beckmann, K. in Hdbch.d.Inn.Med. III/2, 529
- 7) Belcher, E.H., Gomez-Crespo, G., Trott, N.G. a. Vetter, H. Nuclear-Medizin IV, 78 (1964)
- 8) Benacerraf, C., Biozzi, G., Halpern, B.N., Stiffel, C. a. Mouton, D. Brit.J.exper.Pathol. 38, 35 (1957)
- 9) Benhamou, J.P., Nicollo, F., Loverdo, A. et Fauvert, R. Sdbde.Strahlentherapie 38, 125 (1958)
- 10) Bennhold, H. Triangel 6, 98 (1963)
- 11) Bentley, R.E. Sdbde.Strahlentherapie 53, 8 (1963)
- 12) Berk, J.E., Kawaguchi, M., Soble, A.R. a. Goldstein, S.E. II.Weltkongr.Gastroenterologie, München 1962, III, 22 (1963)
- 13) Berkowitz, D., Shapiro, F. a. Shapiro, B. J.amer.med.Ass. 187, 133, 1964
- 14) Berndt, H. u. Ernst, H. Fortschr.Röntgenstr. 98, 331
- 15) Berndt, H., Ernst, H. u. Prösch, U. Z.ges.inn.Med. 16, 25 (1961)
- 16) Biozzi, G., Benacerraf, B., Halpern, B.N., Stiffel, C. u. Hillemand, B. J.Lab.clin.Med. 51, 230 (1958)
- 17) Biozzi, G., Halpern, B.N. et Stiffel, C. Sdbde.Strahlentherapie 38, 93 (1958)
- 18) Bock, H.E., Graf, K. u. Hensel, H. Klin.Wschr. 1957, 487

- 19) Bodfish, R.E. a. Roberti, N.E. Amer.J.Roentgenol. 84, 861 (1960)
- 20) Bolt, W., Lehnert, G. u. Szadkowski, D. Med.Klin. 56, 1316 (1961)
- 21) Bolt, W., Lehnert, G., Zerlett, G. u. Ritzl, F. Atomkernenergie 4, 271 (1959)
- 22) Bradley, S.E. Klin.Wschr. 34, 617 (1956)
- 23) Brauer, R.W., Pesotti, R.L. a. Krebs, J.S. J.Clin.Invest. 34, 35 (1955)
- 24) Burkle, J.S., Gliedmann, M.L. a. Vestal, B.L. Gastroenterology 36, 112 (1959)
- 25) Carter, J.H., Wolch, C.S. a. Barron, R.E. Surg.Gynec.Obstet. 113, 133 (1961)
- 26) Castenfors, H., Eliasch, H. a. Hultmann, E. Scand.J.clin.Invest. 13, 489 (1961)
- 27) Cherrick, G.R., Stein, S.W., Leevy, C.M., a. Davidson, Ch.S. J.clin.Invest. 39, 592 (1960)
- 28) Chiandussi, L., Greco, F., Cesano, L., Muratori, F., Vaccarino, A. a. Corradi, C. J.Lab.clin.Med. 62, 968 (1963)
- 29) Chiandussi, L., Vaccarino, A., Greco, F., Muratori, F., Cesano, L. ed Indovina, D. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 112, 324 (1963)
- 30) Coenegracht, J. Folia med.neerl. 2, Nr.3 117 (1959)
- 31) Cohn, E.M., Zagerman, J., Sklaroff, D.M. a. Tumen, H.J. Amer.J.Gastroent. 28, 621 (1957)
- 32) Combes, B. J.Lab.clin.Med. 56, 537 (1960)
- 33) Condon, R.E., Nyhus, L.M., Chapman, N.D. a. Harkins, H.N. Gastroenterology 43, 547 (1962)
- 34) Corday, E. a. Williams, J.H. jr. Amer.J.Med. 29, 228 (1960)
- 35) Crane, M.G., Holloway, J.E., Adams, R. a. Woodward, I.C. J.Nuclear Med. 4, 296 (1963)
- 36) Crouthamel, C.E. Applied Gamma-Ray Spektrometry in International Series of Monographs on Analytical Chemistry, (Vol.2) Oxford, London, New York, Paris 1960

- 37) Demling, L. Dtsch.med.Wschr. 88, 847 (1963)
- 38) Demling, L. u. Gromotka, R. Dtsch.med.Wschr. 82, 1826 (1957)
- 39) Derrick, J.R. Texas Rep.Biol.Med. 17, 537 (1959)
- 40) Desgrez, M.A. Arch.Mal.Appar.digest. 51, 529 (1962)
- 41) Diem, K. Documenta Geigy 6.Aufl. Basel 1960
- 42) Dobson, E. a. Jones, H. Acta med.scand. (Suppl.) 144, 173 (1952)
- 43) Dost, F.H. Der Blutspiegel, Leipzig 1953
- 44) Drapanas, T., Kluge, D. a. Schenk, W.G. jr. Surgery 48, 1017 (1960)
- 45) Dudley, R.A. a. Scarpatetti, R. Nucl.Instr.Methods 25, 297 (1964)
- 46) Elster, K. u. Weichmann, D. Acta hepato-splen. 9, 263 (1962)
- 47) Englert, E. jr., Burrows, B.A. a. Ingelfinger, F.J. J.Lab.clin.Med. 56, 181 (1960)
- 48) " J.Lab.clin.Med. 56, 193 (1960)
- 49) Epstein, R.M., Wheeler, H.O., Frumin, M.J., Habif, D.V., Papper, E.M. a. Bradley, S.E. J.clin.Invest. 40, 592 (1961)
- 50) Fauvert, R.E. Gastroenterology 37, 603 (1959)
- 51) Fauvert, R.E. et Benhamou, J.P. Bull.Soc.méd.Hôp. Paris 73, 79 (1957)
- 52) Fauvert, R.E., Benhamou, J.P. et Loverdo, A. Rev.int.Hépat. 8, 429 (1958)
- 53) Fauvert, R.E., Benhamou, J.P. et Nicollo, F. Presse méd. 70, 2429 (1962)
- 54) Fauvert, R.E., Benhamou, J.P. Nicollo, F. et Loverdo, A. Rev.int.Hépat. 8, 525 (1958)
- 55) Ferrini, O., Bestagno, N., Biassoni, P. u. Perroni, G.L. Sdbde.Strahlentherapie 53, 368 (1963)
- 56) Fliedner, Th. u. Stodtmeister, R. Strahlentherapie 101, 289 (1956)
- 57) Fone, D.J. Gut 2, 218 (1961)
- 58) Fox, I.J., Brooker, G.S., Heseltine, Proc.Mayo Clin. 32, 478 (1957)
D.W., Essex, H.W. a. Wood, E.H.

- 59) Frank, E.D., Frank, H.A.,
Jacob, S.W. a. Fine, J. Amer.J.Physiol. 202, 7 (1962)
ref. Dtsch.med.Wschr. 88, 250
(1963)
- 60) Freeman, R. a. Mani, G.S. Nuclear Instr.a.Methods 26, 34
(1964)
- 61) Ganz, A. a. Brucer, M. J.Lab.clin.Med. 52, 20 (1958)
- 62) Gersch, W. J.Applied Physics 34, 823 (1963)
- 63) Gersmeyer, E.F. u. Gersmeyer, F. Arch.KreislForsch. 27, 206 (1957)
- 64) " Verh.dtsch.Ges.KreislForsch.
22.Tagg. 1956, 328
- 65) Girolami, M. II.Weltkongr.Gastroenterologie,
München 1962; III, 28 (1963)
- 66) Glaser, W., Gibbs, W.D. a.
Andrews, G.A. J.Lab.clin.Med. 54, 556 (1959)
- 67) Goresky, C.A. J.clin.Invest. 42, 938 (1963)
- 68) " Amer.J.Physiol. 204, 626 (1963)
- 69) Goodman, R.D. J.Lab.clin.Med. 40, 531 (1952)
- 70) Grabner, G. u. Neumayr, A. Wien.klin.Wschr. 1957, 927
- 71) " Verh.dtsch.Ges.inn.Med.
63, 550 (1957)
- 72) " Aktuelle Probleme der Hepatolo-
gie, Stuttgart 1962; S.62
- 73) Halpern, B.N., Biozzi, G.,
Pequinot, G., Delaloye, B.,
Stiffel, C. et Mouton, D. Path. et Biol. 7, 1637 (1959)
- 74) Halpern, B.N., Biozzi, G.,
Pequinot, G., Stiffel, C.,
Delaloye, B. et Mouton, D. Rev.franc. et clin.biol.
3, 549 (1958)
- 75) Henning, N., Demling, L.
u. Gromotka, R. Amer.J.digest.Dis. 5, 655 (1960)
- 76) Henning, N., Kinzlmeier, H.,
u. Wolf, F. Arzneimittelforsch. 9, 91 (1959)
- 77) Herbert, R.J.T. a. Hyde, D.D. Physics in Med. a. Biol.
7, 455 (1963)
- 78) Höfer, R. u. Vetter, H. Sdbde.Strahlentherapie
38, 115 (1958)
- 79) Hoffmeister, H.E. Leberdurchblutung bei Pfortader-
hochdruck, Stuttgart 1963

- 80) Hundeshagen, H., Graul, E.H. u. Belzer, H. Sdbde. Strahlentherapie 53, 53 (1963)
- 81) Ingelfinger, F.J., Bradley, S.E., Mendeloff, A.T. a. Kramer, P. Gastroenterology 11, 646 (1948)
- 82) Javitt, N.B., Wheeler, H.O., Baker, K.J., Ramos, O.L. a. Bradley, S.E. J. clin. Invest. 39, 1570 (1960)
- 83) Karrer, P. "Lehrbuch der organischen Chemie" 10. Aufl., Stuttgart 1948
- 84) Kellershohn, C., Desgrez, A., Caroli, J. et Delaloye, B. Rev. int. Hépat. 10, 1105 (1960)
- 85) Kettler, L.H. u. Beneke, W. Virchows Arch. 334, 528 (1961)
- 86) Kimbel, K.H. Sdbde. Strahlentherapie 38, 145 (1958)
- 87) Kinzlmeyer, H., Wolf, f. u. Henning, N. Gastroenterologia, Basel 91, 303 (1959)
- 88) Kliesch, W.F., Young, P.C. a. Davis, W.D. jr. J. Amer. med. Ass. 172, 223 (1960)
- 89) Kohn, P.M., Charme, B.L. a. Brofman, B.L. New. Engl. J. Med. 201, 323 (1959)
- 90) Konitzer, K., Binding, H., u. Frick, M. Z. ges. inn. Med. 14, 12 (1959)
- 91) Kühn, H.A. Hdb. allgem. Pathologie XI, 390 (1959)
- 92) Landes, G. u. Kummer, P. Münch. med. Wschr. 1958, 1525
- 93) Lang, N. Klin. Wschr. 37, 931 (1959)
- 94) " Sdbde. Strahlentherapie 52, 416 (1963)
- 95) Larsen, J.A. Scand. J. clin. Lab. Invest. 10, 263 (1958)
- 96) Leevy, C.M., George, W., Leskow, W., J. Amer. med. Ass. 178, 565 (1961)
Deysine, M., Abbott, C.G. a. Halligan, E.J.
- 97) Leevy, C.M., Tenhove, W. a. Howard, M.M. J. Amer. med. Ass. 184, 207 (1963)
- 98) Lewis, A.E. Amer. J. Physiol. 163, 54 (1950)
- 99) Little, R.C. a. Kelly, H.B. Amer. J. Physiol. 173, 265 (1953)

- 100) Lowenstein, J.M. Proc.Soc.exp.Biol.a.Med. 92, 377 (1956)
- 101) Mac Intyre, W.J., Christie, J.H., Sabde, Strahlentherapie Koch-Weser, D. a. Gomez-Crespo, G. 53, 378 (1963)
- 102) Mac Intyre, W.J., Moses, J.M. Sabd. Strahlentherapie a. Schapiro, R.L. 53, 362 (1963)
- 103) Martini, G.A. "Aktuelle Probleme der Hepatologie", Stuttgart 1962
- 104) Mc Laren, J.R. a. Galambos, J.T. II. Weltkongr. Gastroenterologie, München 1962, III, 33 (1963)
- 105) Mc Laren, J.R., Galambos, J.T. Radiology 81, 447 (1963) a. Drew, W.D.
- 106) Mc Laren, J.R., Galambos, J.T. II. Weltkongr. Gastroenterologie, München 1962, III, 37 (1963) a. Weens, H.S.
- 107) Mena, J., Benett, L.R., Kivel, R., Amer. J. digest. Dis. N.S.4, 19 Scallion, J. a. Mellinkoff, S.M. (1954)
- 108) Meneely, G.R., Rolf, H.L., Symposium I.A.E.A., Vienna 1962, Weiland, R.L., Heyssel, R.M. 379 a. Lagemann, R.T.
- 109) Menghini, G. Gastroenterology 35, 190 (1958)
- 110) Meredith, O.M., Coffman, W., Amer. J. Physiol. 202, 1 (1962) Post, J. a. Holmes, J.
- 111) Meurman, L. Acta med. scand. 167, Suppl. 354, 7 (1960)
- 112) Moertel, C.G. a. Owen, C.A. jr. J. Lab. clin. Med. 52, 902 (1958)
- 113) Monroe, L.S. a. Kittinger, A. J. Lab. clin. Med. 53, 901 (1959)
- 114) Muth, H. u. Oberhausen, E. Strahlentherapie 120, 550 (1963)
- 115) Nardi, G.L. a. Palazzi, H.M. Sabde. Strahlentherapie 38, 105 (1958)
- 116) Nardi, G.L., Palazzi, H.M. Gastroenterology 37, 295 (1959) a. Levy, M.L.
- 117) Nordyke, R.A. Amer. J. Gastroent. 33, 5 (1960)
- 118) Nordyke, R.A., Bland, W.H., J. Lab. clin. Med. 51, 565 (1958) Shoop, L., Kinney, B.J. a. Lederer, M.
- 119) Oldershausen, v. H.F. II. Weltkongr. Gastroenterologie München 1962, III, 323 (1963)

- 120) Oldershausen, v.H.F.,
Schumacher, W. u. Kimbel, K.H. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.
66, 721 (1961)
- 121) Fabst, H.W., Peller, P., u.
Behringer, W. Klin.Wschr. 40, 505 (1962)
- 122) Pagliardi, E. a. Giangrandi, E. Clin.Chem. 7, 246 (1961)
- 123) Piller, M. Gastroenterolog-ia (Basel)
95, 18 (1961)
- 124) Piller, M. u. Riedler, J. Gastroenterologia (Basel)
96, 176 (1961)
- 125) Playoust, M.R. a. Boden, R.W. J.Lab.clin.Med. 54, 728 (1959)
- 126) Popper, H. u. Rubin, E. Z.Gastroenterologie 1, 211
(1963)
- 127) Popper, H. a. Schaffner, F. Liver: Structure and Function
New York 1957
- 128) Purser, P.R., Rygard, J. a.
Hormes, N. Phys.in.Med.a.Biol. 3, 361
(1959)
- 129) Rankin, J.G., Playoust, M.R.
a. Beal, R.W. J.Lab.clin.Med. 58, 920 (1961)
- 130) Reichman, S., Davis, W.D.,
Storaasli, J.P. a. Gorlin, R. J.clin.Invest. 37, 1848 (1958)
- 131) Restrepo, J.E., Warren, W.D.
Nolan, S.P. a. Muller, W.H.jr. Surgery 48, 748 (1960)
- 132) Riddell, A.G., Griffiths, D.B.,
Mc Alister, J.M. a. Osborn, S.B. Clin.Sci. 16, 315 (1957)
- 133) Riddell, A.G., Mc Alister, J.M.,
Osborn, S.B., a. Griffiths, D.B. Sdbde.Strahlentherapie
38, 131 (1958)
- 134) Rosenthal, S.M. a. White, E.C. J.Pharmacol.a.Exper.Therap.
24, 265 (1925)
- 135) Rovner, D.R. a. Conn, J.W. J.Lab.clin.Med. 62, 492 (1960)
- 136) Salmon, L. Nuclear Instr.a.Methods
14, 193 (1961)
- 137) Saylor, L. a. Finch, C.A. Excerpta med.Sect.II 1954, 617
- 138) Schapiro, R.L., Mac Intyre, W.J. J.Nuclear Med. 4, 217 (1963)
- 139) Schepers, H. u. Winkler, C. Sdbde.Strahlentherapie
53, 19 (1963)
- 140) Schmitt, W. Z.Klin.Med. 158, 54 (1964)
- 141) " Z.Klin.Med. 158, 64 (1964)

- 142) Schmitt,W., Pippig,L. u. Becker,G. Klin.Wschr. 36, 800 (1958)
- 143) Schnieden,H. J.Endocrin. 24, 397 (1962)
- 144) Schumacher,W. u. Oldershausen, v.H.F. Strahlentherapie 105, 430 (1958)
- 145) Schuman,B.M., Reynolds,W.A. a. Eyley,W.R. Gastroenterology 45, 73 (1963)
- 146) Schwartz,S.J., Bales,H.W., Emerson,G.L. a. Mahoney,E.B. Surgery 45, 72 (1959)
- 147) Schwiegl,H. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv 168, 693 (1932)
- 148) Selkurt,E.E. Amer.J.Physiol. 175, 461 (1953)
- 149) Shaldon,S. a. Sherlock,S. Lancet, 1960, II 222
- 150) Shaldon,S., Chianidussi,L., Guevara,L., Caesar,J. a. Sherlock,S. J.clin,Invest. 40/II, 1346 (1961)
- 151) Sheppard,C., Jordan,G. a. Hahn,P. Amer.J.Physiol. 164, 345 (1951)
- 152) Shoemaker,W.C. J.appl.Physiol. 15, 473 (1960)
- 153) Shoemaker,W.C., Steenburg,R.W., Smith,L.L. a. Moore,F.D. J.Lab.clin.Med. 57, 661 (1961)
- 154) Siegbahn,K. (ed.) Beta- and Gamma-Ray Spectroscopy Amsterdam, 1955
- 155) Smythe, Mc C. Circulation Res. 7, 268 (1959)
- 156) " J.Lab.clin.Med. 57, 927 (1961)
- 157) Sorensen,L.B. a. Archambault,M. J.Lab.clin.Med. 62, 330 (1963)
- 158) Stembridge,V.A., Knisely,R.M. a. Gibbs,W. J.Lab.Invest. 2, 349 (1953)
- 159) Stiefel,G.E. Schweiz.med.Wschr. 91, 97(1961)
- 160) Stokes,J.M. a. Ter-Pogossian, M.M. J.Amer.med.Ass. 187, 120 (1964)
- 161) Stroun,J., Meykadeh,F., Scherer, J., Laperrouza,C. et Wenger,P. Helv.med.Acta 30, 557 (1963)
- 162) Stroun,J., Meykadeh,F. et Wenger,P. Helv.med.Acta 29, 597 (1962)
- 163) Strubelt,O., Tillig,K. u. Wolf,F. Med.exp. 9, 341 (1963)

- 164) Taplin, G.V., Dore, E.K. a. Johnson, D.E. Sdbde. Strahlentherapie 53, 346 (1963)
- 165) Taplin, G.V., Meredith, O.M. a. Kade, H. Louisiana State Med. J. 109, 255 (1957)
- 166) Tillig, W. Med. Klin. 1963, 1365
- 167) Torrance, H.B. J. Physiol., (Lond.) 158, 39 (1961)
- 168) Tornvall, G. a. Odeblad, E. Nord. Med. 52, 1331 (1954)
- 169) Tricot, R., Benhamou, P., Girod, C., Nogrette, P. et Urbanczyk, A. Arch. M. d. Coeur, 54, 1282 (1961)
- 170) Tsakiris, A. u. Bühlmann, A. Schweiz. med. Wschr. 91, 489 (1961)
- 171) " Helv. med. Acta 28, 615 (1961)
- 172) Tura, S. u. Pieragnoli, E. II. Weltkongr. Gastroenterologie, München 1962, III, 42 (1963)
- 173) Tura, S., Pieragnoli, E. e Dal Monte, P.R. Bull. Soc. ital. Biol. sper. 36, 1350 (1960)
- 174) Tygstrup, N. u. Winkler, K. Clin. Sci. 17, 1 (1958)
- 175) Tygstrup, N., Winkler, K., Mekengaard, K. a. Andreasson, M. J. clin. Invest. 41, 3, 447 (1962)
- 176) Ueda, H. Aktuelle Probleme der Hepatologie, Stuttgart 1962, S. 58
- 177) Ueda, H., Iio, M., Kameda, H., a. Migita, T. Jap. Heart J. zit. nach Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 239, 43 (1962)
- 178) van Geel, P. et Jacobs, E. Acta gastro-ent. belg. 24, 422 (1961)
- 179) van Slyke, D.D. zit. nach Smith, H.W. "The Physiology of the Kidney, New York, 1939
- 180) Vetter, H., Falkner, R. u. Neumayr, A. J. clin. Invest. 33, 1594 (1954)
- 181) Vetter, H., Grabner, G., Höfer, R. Neumayr, A. a. Parzer, O. J. clin. Invest. 35, 825 (1956)
- 182) Vitek, T. Atompraxis 10, 130 (1964)
- 183) Wachsmann, F., Demling, L. u. Müller, W. II. Weltkongr. Gastroenterologie, München 1962, III, 308 (1963)

- 184) Waldstein, S.S. a. Arcilla, R.A. Amer.J.digest.Dis. 3, 137 (1958)
- 185) Wannagat, I. Med.Klin. 57, 853 (1962)
- 186) Warembourg, H. et Stalnikiewicz, G. Thérapie 16, 271 (1961)
- 187) Wartnaby, K.M., Bouchier, I.A.D., Gastroenterology 44, 733 (1963)
Pope II, C.E. a. Sherlock, S.
- 188) Weinstein, I.M. a. Beutler, E. J.Lab.clin.Med. 45, 616 (1955)
- 189) Westover, J.L., Greenfield, M.A. J.Lab.clin.Med. 54, 174 (1959)
a. Norman, A.
- 190) Wheeler, H.O., Meltzer, J.I. a. J.clin.Invest. 39/II, 1131
Bradley, S.E. (1960)
- 191) Willers, F.A. Methoden der praktischen
Analysis 3.Aufl., Berlin 1957
- 192) Wolf, F. Proc.Internat.Congr.Gastroente-
rology, Leiden, 131, 1960
- 193) Wolf, F., Henning, N. u. Dtsch.med.Wschr. 83, 747 (1958)
Kinzlmeier, H.
- 194) Wolf, F., Henning, N. u. Sdbde.Strahlentherapie
Kleyensteiber, G. 52, 386 (1963)
- 195) Wolf, F. u. Kleyensteiber, G. II.Weltkongr.Gastroenterologie,
München 1962, III, 17 (1963)
- 196) Wolf, F., Kleyensteiber, G. u. Klin.Wschr. 38, 35 (1960)
Henning, N.
- 197) Wolf, F., Kleyensteiber, G., Verh.dtsch.ges.inn.Med. 69,
Schön, R. u. Zeller, W. 400 (1963)
- 198) Worsley, B.H. Communications of the ACM
7, 39 (1964)

Verzeichnis der Tabellen des Anhangs

Tabelle Nr.

- 1 Ergebnisse der elektronisch-numerischen Analyse von Aktivitätskurven unter Variation der Zahl der gesuchten Exponentialfunktionen ($2 \leq N \leq 8$) im Vergleich zur graphischen Auswertung für Au-198-Kolloid
 - a) periphere Verschwinderate
 - b) Leberaufnahmekurven
- 2 Absolute Leberraffung von Au-198-Kolloid bei der Ratte nach intravenöser Injektion
 - a) bei Normaltieren
 - b) nach CCl_4 -Intoxikation
- 3 Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über Hals und Leber bei der Ratte nach intravenöser Au-198-Kolloidgabe
 - a) Chargenabhängigkeit bei Normaltieren
 - b) nach CCl_4 -Intoxikation
- 4 Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über Hals und Leber sowie der Blut-Verschwinderate beim Hund nach intravenöser Au-198-Kolloidgabe
- 5 Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über li. Oberschenkel und Leber sowie der Blut-Verschwinderate beim Menschen nach intravenöser Au-198-Kolloidgabe in unterschiedlicher Dosierung und aus verschiedenen Chargen
- 6 Vollblutaktivität während und nach Au-198-Kolloid-Dauerinfusion bei 8 Probanden (davon 2 Fälle von Lebererkrankung)
- 7 Vollblutaktivität während und nach J-131-RB-Dauerinfusion bei 6 Probanden (davon 2 Fälle von Lebercirrhose)
- 8 Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über li. Oberschenkel und Leber sowie der Blut-Verschwinderate beim Menschen nach intravenöser J-131-RB-Gabe bei 14 Probanden - in 7 Fällen mit Vorinjektion von J-131-Humanalbumin und gleichzeitiger Registrierung der Impulsrate über dem Duodenum
- 9 Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und li. Oberschenkel nach intravenöser J-131-RB-Injektion bei 23 Lebergesunden
- 10 Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und li. Oberschenkel nach intravenöser J-131-RB-Injektion bei Leberkranken
 - a) 37 Fälle von Cirrhose

- 11 b) 17 Fälle von chron.Hepatitis
- 12 c) 13 Fälle von akuter Hepatitis
- 13 d) 10 Fälle von Fettleber
- 14 Mittelwerte der aus der Leberimpulsrate errechneten J-131-RB-Elimination unter pharmakologischen Einwirkungen bei Lebergesunden
- 15 Mittelwerte der aus der Leberimpulsrate errechneten J-131-RB-Exkretion unter pharmakologischen Einwirkungen bei Lebergesunden
- 16 Gegenüberstellung der peripheren Verschwinderate sowie der hepatischen Raffungs- und Exkretionsverhältnisse für J-131-RB bei Normalpersonen unter Ichthophen- und Persantin-Einwirkung
- 17 Gegenüberstellung der peripheren Verschwinderate sowie der hepatischen Raffungs- und Exkretionsverhältnisse für J-131-RB bei Normalpersonen unter Decholin-Einwirkung
- 18 Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und li.Oberschenkel nach intravenöser J-131-RB-Injektion bei 20 Leberkranken unter pharmakologischer Einwirkung
- 19 Verhältnis Photo-/Comptonanteil unter variiertem Abstand und Winkel am Wasserphantom bei konstanten meßtechnischen Bedingungen für Au-198 und J-131 in einem Volumen von 0,5 ml
- 20 Verhältnis Photo-/Comptonanteil unter variiertem Abstand und Winkel am Wasserphantom bei konstanten meßtechnischen Bedingungen für Au-198 und J-131 in einem Volumen von 500 ml
- 21 Aus der Leberimpulsrate errechnete Halbwertzeiten und gegenseitige Kanalbeeinflussung bei spektrometrischer Oberflächenmessung nach intravenöser Injektion von Au-198-Kolloid und J-131-RB im zeitlichen Abstand von 6,5 - 48 Minuten
- 22 Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner intravenöser Au-198-Kolloid- und J-131-RB-Injektion beim Hund a) in 11 Leerversuchen
- 23 b) in 6 Versuchen nach CCl_4 -Intoxikation und 7 Versuchen unter intraabdomineller Drücksteigerung bzw. portaler Drucksteigerung
- 24 c) in 7 Versuchen unter Vasopressin und 4 Versuchen unter Histamin
- 25 Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner intravenöser Au-198-Kolloid- und J-131-RB-Injektion beim Menschen a) bei 36 Lebergesunden

- 26 b) bei 26 Fällen von Lebercirrhose
- 27 c) bei 30 Fällen von nicht cirrhotischen Lebererkrankungen
- 28 d) bei 26 Lebergesunden unter pharmakologischer Einwirkung

Untersuchung

a) periphere Verschwinde

Name	Dosis	N=2	N=3	N=4	N=5	N=6	N=7	N=8	k graphisch
T.K.	100 pC	alle Werte (24)	-0,287	-0,129	-0,126	k.L.	k.L.	k.L.	o,113/ ab Wert 12 korr.o,165
		erste 10 Werte	-0,112	-0,114	"	"	"	"	"
		jeder 2. Wert	-0,128	-0,131	-0,194 (-0,565)	"	"	"	"
		jeder 2. Wert beginnend mit 2	-0,126	-0,132	-0,185	"	"	"	"
T.K.	500 pC	alle Werte (26)	-0,144	-0,138	-0,124	"	"	"	o,138/ ab Wert 9 korr.o,192
		erste 10 Werte	-0,141	-0,128	-0,180	"	"	"	"
		jeder 2. Wert	-0,243	-0,253	-0,202	"	"	"	"
		jeder 2. Wert beginnend mit 2	-0,179	-0,219	k.L.	"	"	"	"
T.K.	1000 pC	alle Werte (25)	-0,600	-0,194	-0,175	-0,171	-0,200	-0,251 (-0,743)	o,127/ ab Wert 9 korr.o,190
S.B.	40 pC	"	-0,697	-0,355	-0,281	k.L.	k.L.	k.L.	o,105
S.B.	80 pC	"	-0,246	-0,209	-0,167	"	"	"	korr.o,165 o,130 korr.o,220

Tabelle 1: Ergebnisse der elektronisch-numerischen Analyse von Aktivitätskurven unter Variation der

Zahl der gesuchten Exponentialfunktionen ($2 \leq N \leq 8$) im Vergleich zur graphischen Auswertung für Au¹⁹⁸-Kolloid: a) periphere Verschwinde

b) Leberaufnahmekurve

Name Dosis N=2 N=3 N=4 N=5 N=6 N=7 k

T.K. 10 µC alle Werte -0,838 -0,245 -0,156 k.L. k.L. 0,224

erste 13 Werte -0,989 -0,349 -0,205 " " "

jeder 2. Wert -0,486 -0,135 -0,176 " " "

jeder 2. Wert beginnend mit 2 -0,221 -0,154 -0,176 " " "

T.K. 20 µC alle Werte -0,988 -0,323 -0,254 " " 0,231

jeder 2. Wert -0,567 -0,118 -0,807 " " "

jeder 2. Wert beginnend mit 2 -0,308 -0,163 -0,141 " " "

T.K. 100 µC jeder 2. Wert -0,451 -0,238 -0,207 -0,207 0,198

jeder 2. Wert beginnend mit 2 -0,236 -0,157 -0,183 " " "

T.K. 500 µC alle Werte -0,998 -0,375 -0,203 -0,225 -0,196 -0,197 0,193

jeder 2. Wert -0,486 -0,256 -0,105 -0,158 -0,107 k.L. "

jeder 2. Wert beginnend mit 2 -0,272 -0,198 -0,200 k.L. (-0,589) "

T.K. 1000 µC alle Werte -0,752 -0,332 -0,349 -0,215 -0,145 -0,182 0,227

jeder 2. Wert -0,489 -0,229 -0,201 -0,172 k.L. k.L. "

jeder 2. Wert beginnend mit 2 -0,263 -0,226 -0,198 -0,187 -0,545 " "

Tabelle 1: (Fortsetzung): b) Auswertung von Leberaufnahmekurven

Lfd. Nr.	Vers. Nr.	Versuchs- bedingung	Gew.d. Tieres (g)	Dosis (μ C)/ Charge	%d.injiz. Dosis im Schwanz d.Tieres	Leber- gew. (g)	%Korr. injiz. Dosis Leber	%Korr. injiz. Dosis Rest- körper
1	gr.I/1	n	343	5 - 2/D3	Rest- körper	11,9	90,5	8,7
2	2	n	396	"	einschl.	10,3	89,0	9,9
3	3	n	392	"	Schwanz	16,1	90,7	8,3
4	4	n	392	"	gemessen	15,1	90,1	9,2
5	5	n	410	"	"	13,4	(71,0)	(22,4)
6	6	n	451	"	"	14,2	90,2	7,6
7	bl.I/1	n	412	5 - 3/D3	0,5	11,3	92,2	7,0
8	2	n	381	"	0,7	13,1	94,0	6,4
9	3	n	525	"	3,1	18,1	91,3	4,5
10	4	n	443	"	0,5	18,3	95,0	6,0
11	5	n	479	"	0,7	21,2	94,2	4,9
12	ge. /1	0,2 ml	348	5 - 2/D3	9,1	14,5	89,5	10,6
13	3	CCl ₄ "	417	"	12,4	14,6	85,0	15,0
14	4	"	367	"	7,0	12,9	84,0	15,5
15	5	"	432	"	20,0	16,2	89,0	10,6
16	gr.II/1	2 x 0,2 ml	498	5 - 3/D3	7,1	25,9	89,8	11,2
17	2	CCl ₄ "	346	"	0,5	16,9	91,5	10,0
18	3	"	403	"	0,5	17,9	94,5	6,4
19	4	"	382	"	26,7	18,0	91,5	6,9

Tabelle 2: absolute Leberraffung von Au¹⁹⁸-Kolloid bei der Ratte
nach intravenöser Injektion
a) bei Normaltieren
b) nach CCl₄-Intoxikation

Lfde.Vers. Nr.	Nr.	Dosis/Charge	Hals		Leber		k'Leber/ k'Hals
			HWZ (min)	k' (min ⁻¹)	HWZ (min)	k' (min ⁻¹)	
1	we.I/1	5µC/D2 Puffer p _H 10	1,05	0,660	0,75	0,924	1,40
2	2	" "	1,05	0,660	0,70	0,990	1,50
3	we.II/1	5µC/D2 Puffer p _H 5,5	0,80	0,866	0,72	0,962	1,11
4	2	" "	0,50	1,386	0,38	1,823	1,32
5	3	" "	0,62	1,117	0,58	1,195	1,07
6	4	5µC/D2 Puffer p _H 2	0,80	0,866	0,70	0,990	1,14
7	5	5µC/D2 Puffer p _H 10	0,80	0,866	0,75	0,924	1,07
8	we. /1	5µC 1/D3 Glukose	0,90	0,770	0,85	0,815	1,06
9	III 2	" "	0,60	1,155	0,55	1,260	1,09
10	gr.I/1	5µC 2/D3 "	1,20	0,578	1,10	0,630	1,09
11	2	" "	1,00	0,693	0,70	0,990	1,43
12	4	" "	0,60	1,155	0,50	1,386	1,20
13	5	" "	0,80	0,866	0,60	1,155	1,33
14	6	" "	0,55	1,260	0,60	1,155	0,92
15	bl.I/1	5µC 3/D3 "	1,05	0,660	1,05	0,660	1,00
16	2	" "	1,05	0,660	1,15	0,603	0,91
17	3	" "	1,10	0,630	0,90	0,770	1,22
18	4	" "	0,70	0,990	0,60	1,155	1,17
19	5	" "	0,85	0,815	0,70	0,990	1,22

Tabelle 3: Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitäts-
messung über Hals und Leber bei der Ratte nach intra-
venöser Au¹⁹⁸-Kolloidgabe

a) Chargenabhängigkeit bei Normaltieren

Lfde.	Vers.Nr.	Dosis/Charge	Hals		Leber		$k'_{\text{Leber}} / k'_{\text{Hals}}$
			HWZ (min)	k' (min^{-1})	HWZ (min)	k' (min^{-1})	
1	gr. I/1	5 μ C 2/D3	0,68	1,019	0,85	0,815	0,80
2	3	"	1,00	0,693	0,90	0,770	1,11
3	4	"	0,87	0,797	0,90	0,770	0,97
4	5	"	0,80	0,866	0,90	0,770	0,89
5	gr.II/1	5 μ C 3/D3	0,58	1,195	0,55	1,260	1,05
6	2	"	0,83	0,835	0,72	0,962	1,15
7	3	"	0,92	0,753	0,90	0,770	1,02
8	4	"	0,80	0,866	0,64	1,083	1,25

Tabelle 3:

Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung
über Hals und Leber bei der Ratte nach intravenöser Au^{198} -
Kolloidgabe

b) nach CCl_4 -Intoxikation

Indiv. Vers. Nr. Nr.	Gew. Dosis (kg) (μ C)	Venenblut HWZ (min) k_{-1} (min)	Hals HWZ (min)	Hals k_{-1} (min)	Leber HWZ (min)	Leber k_{-1} (min)	Bemerkungen
1 H1 /1	30,0 5	-	1,4	0,495	1,6	0,433	-
2	30,0 10	2,27 0,305	1,4	0,495	3,6(8')- 1,8	0,192- 0,385	-
3	30,0 10	-	1,2	0,578	1,5	0,462	-
4	30,0 10	2,74 0,253	10,0(3')- 3,7	0,069- 0,187	1,75	0,396	n. Vasopressin
5	30,0 10	2,73 0,254	1,7	0,408	2,6	0,267	35' nach Vasopressin
6 H2 /1	23,5 10	1,68 0,413	1,7	0,408	2,05	0,338	-
7	23,5 10	-	3,2(5')- 1,4	0,217- 0,495	0,9	0,770	sofort nach Vasopressin
8 H7=2/1	23,5 10	1,76 0,394	2,6	0,267	1,1	0,630	CCl ₄ -Intoxikation
9 H3 /2	18,5 40	1,20 0,578	1,6(2')- 1,15	0,433- 0,603	1,3	0,533	-
10 H6 /1	27,0 10	2,25 0,308	1,5	0,462	-	-	-
11	27,0 10	2,40 0,289	2,4	0,289	-	-	-
12	27,0 10	2,12 0,327	2,1(6')- 1,1	0,330- 0,630	-	-	-

Tabelle 4: Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über Hals und Leber sowie der Blut-Verschwinderate beim Hund nach intravenöser Au¹⁹⁸-Kolloidgabe

Lfde. Nr.	Name Geschl.	Dosis (μC)	Vollblut		Leberaufnahme		$\frac{k_{\text{Blut}}}{k_{\text{Leber}}}$ (%)	Peripherie	
			HWZ (min)	k (min^{-1})	HWZ (min)	k (min^{-1})		HWZ (min)	k (min^{-1})
1	T.K. m	10	5,1	0,136	3,1	0,224	60,7	-	-
2		20	-	-	3,0	0,231	-	2,9	0,239
3		50	4,7	0,147	3,0	0,231	63,6	3,4	0,204
4		100	-	-	3,5	0,198	-	4,2	0,165
5		500	-	-	3,6	0,193	-	3,6	0,193
6		1000	4,1	0,169	3,05	0,227	74,5	3,65	0,190
7	S.B. m	10	4,0	0,173	3,3	0,210	82,4	-	-
8		20	4,3	0,161	4,57	0,152	105,9	-	-
9		40	-	-	4,5	0,154	-	4,2	0,165
10		80	4,6	0,151	3,65	0,190	79,5	3,15	0,220
11	F.R. m	50	3,5	0,198	3,1	0,224	88,4	4,0	0,173
12		100	3,4	0,204	3,8	0,182	112,1	2,6	0,267
13	S.K. m	10	4,3	0,161	3,3	0,210	76,6	3,9	0,178
14		20	-	-	3,3	0,210	-	2,7	0,257
15		40	4,5	0,154	2,6	0,266	57,9	3,8	0,182
16		80	-	-	3,0	0,231	-	4,1	0,169
17		160	4,8	0,144	3,1	0,224	64,3	4,3	0,161
18	n.21 Tg.	20	4,3	0,161				3,1	0,224
19	G.O. m	5	-	-	3,3	0,210	-	5,4	0,128
20		10	4,2	0,165	3,3	0,210	78,5	3,0	0,231
21		20	4,4	0,158	3,4	0,204	77,5	3,9	0,178
22		40	4,2	0,165	3,5	0,198	83,3	3,9	0,178
23	K.J. m	5	-	-	4,4	0,157	-	5,3	0,131
24		10	4,8	0,144	2,6	0,266	54,1	4,5	0,154
25		20	5,87	0,118	2,7	0,257	45,9	4,1	0,169
26		40	5,7	0,122	4,3	0,161	75,8	4,5	0,154
27	n.19 Tg.	20	4,6	0,151	-	-	-	3,8	0,182

Tabelle 5: Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über li. Oberschenkel und Leber sowie der Blut-Verschwinderate beim Menschen nach intravenöser Au^{198} -Kolloidgabe in unterschiedlicher Dosierung und aus verschiedenen Chargen (1. Teil der Tabelle)

Lfde. Nr.	Name Geschl.	Dosis (μC)	Vollblut		Leberaufnahme		$\frac{k_{\text{Blut}}}{k_{\text{Leber}}}$ (%)	Peripherie	
			HWZ (min)	k (min^{-1})	HWZ (min)	k (min^{-1})		HWZ (min)	k (min^{-1})
28	K.C. m	10	4,5	0,154	3,8	0,182	84,6	-	-
29	S.O. m	10	5,2	0,133	4,9	0,141	94,3	-	-
30	W.H. m	10	3,1	0,224	2,8	0,248	90,3	-	-
31	Z.H. m	10	2,7	0,257	2,1	0,330	77,9	-	-
32	F.K. m	100	3,4	0,204	2,8	0,248	82,2	-	-
33	M.A. w	20	3,6	0,193	2,2	0,315	61,3	-	-
34	W.A. m	10	2,8	0,248	2,1	0,330	75,2	-	-
35	S.B. m	10	3,34	0,207	3,8	0,182	113,7	-	-
36	P.K. m	10	5,08	0,136	3,2	0,217	62,7	-	-
37	B.M. w	200	2,03	0,341	K.A.	-	-	2,2	0,310

Tabelle 5: Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über li. Oberschenkel und Leber sowie der Blut-Verschwinderate beim Menschen nach intravenöser Au^{198} -Kolloidgabe in unterschiedlicher Dosierung und aus verschiedenen Chargen (2. Teil der Tabelle)

Lf. Name Nr. Alter Geschl. Diagnose	Gew. (kg)	theoret. Blut- volumen (l)	Aktivität im Vollblut während Au 198 - Kolloid-Infusion ($\mu\text{C}/\text{ml}$)								Gesamt- Aktivi- tät im Blut zu Inf. Ende (μC)	nach Infusionsende					
			5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'		HWZ I (min)	HWZ II (min)	k_I (min^{-1})	k_{II} (min^{-1})	$t(o)_I$ (Imp/min)	$t(o)_{II}$ (Imp/min)
1 E.H. 77 m normal	63	4,475	0,56	0,84	0,93	1,00	1,06	1,09	1,06	-	4,74	4,4	13,4	0,158	0,052	750	220
2 K.J. 58 m normal	61	4,340	0,51	0,73	0,97	1,01	1,05	1,08	1,12	1,10	4,86	3,8	9,4	0,182	0,074	760	290
3 F.H. 61 m normal	80	5,690	0,45	0,73	0,83	0,97	1,06	0,95	1,06	-	6,03	5,8	11,3	0,119	0,061	600	275
4 L.L. 65 m normal	62	4,400	0,45	0,66	0,79	0,90	0,92	0,95	0,96	-	4,22	3,6	10,2	0,193	0,068	650	270
5 E.P. 60 m Fettleber	79	5,610	0,56	0,83	1,01	1,10	1,10	1,12	1,10	-	6,17	6,1	-	0,114	-	750	-
6 G.K. 68 m chron.Hep. Cirrhose	59	4,195	0,53	0,83	1,04	1,18	1,18	1,26	1,27	1,28	5,33	5,4	10,5	0,128	0,066	880	265
7 Z.M. 58 m normal	68	4,855	0,30	0,48	0,63	0,71	0,75	0,76	-	-	3,69	3,4	47,2	0,204	0,015	1800	107
8 K.A. 63 m normal	79	5,645	0,53	0,76	0,88	0,95	0,97	0,97	-	-	5,46	6,0	54,5	0,116	0,013	1250	165

Tabelle 6: Vollblutaktivität während und nach Au 198-Kolloid-Deuserinfusion bei 8 Probanden
(davon 2 Fälle von Lebererkrankung) - lfde.Nr. 1-6 Au 198 Sa, 7 u.8 D 1

Lf. Name Nr. Alter Geschl. Gewicht Diagnose	theoret. Blut- volumen (l)	Aktivität im Vollblut während J ¹³¹ -RB- Infusion ($\mu\text{C}/\text{ml}$)									nach Infusionsende							
		5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'	45'	Gesamt- Aktivi- tät im Blut zu Inf. Ende (μC)	HWZ _I (min)	HWZ _{II} (min)	k _I (min ⁻¹)	k _{II} (min ⁻¹)	t(o) _I (Imp/ min)	t(o) _{II} (Imp/ min)	
1 L.L. 65 m 62 kg normal		4,400	0,62	1,05	1,40	1,72	2,00	2,09	2,15	2,20	9,68	9,8	25,8	0,071	0,027	2150	900	
2 S.A. 62 m 70 kg normal		4,950	0,49	1,20	1,75	2,12	2,55	2,77	3,06	3,10	15,35	11,5	17,0	0,060	0,041	3850	2950	
3 F.E. 42 m 55 kg normal		3,900	0,65	1,15	1,79	2,12	2,27	2,43	2,55	2,64	10,30	9,8	32,8	0,071	0,021	3300	1170	
4 R.E. 37 m 60 kg normal		4,250	0,44	1,00	1,38	1,57	1,84	1,94	1,94	2,13	9,05	12,8	30,8	0,054	0,023	2450	1110	
5 R.A. 62 m 57 kg Cirrhose		4,050	0,63	1,34	2,10	2,44	2,77	3,04	3,11	3,34	3,59	13,53	15,0	21,6	0,046	0,032	3300	2420
6 F.J. 35 m 53 kg Cirrhose		3,750	0,61	1,35	1,93	2,50	3,00	3,26	3,57	3,91	4,17	14,66	17,9	34,8	0,039	0,020	5700	3170

Tabelle 7: Vollblutaktivität während und nach J¹³¹-RB-Deuerinfusion bei 6 Probanden
(davon 2 Fälle von Lebercirrhose)

Nr.	Lfde. Name Geschl. Diagnose	Mittelbauch			Leber			HWZ-Blut		HWZ-Leberaufnahme		
		J ¹³¹ -HA	J ¹³¹ -RB	J ¹³¹ -HA	J ¹³¹ -RB	Max RB	Initial- anstieg	Venen- blut	Mittel- bauch	ohne Exkretionsberück- sichtigung (min)	mit (min)	%Max/ HWZ 10'
		(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	%Max	(min)	(min)	(min)	(min)	(min)
1	B.M. m normal	38,0	34,0	15,0	13,4	47,0	28,5	6,4	-	6,0	6,2	3,1 170
2	K.J. m Cirrhose	30,0	24,0	24,0	19,2	53,5	35,8	8,1	10,5	8,5	11,5	5,4 115
3	R.J. m normal	25,0	23,5	21,0	19,8	71,0	27,8	7,8	-	6,3	10,1	7,4 76
4	L.H. m normal	41,0	25,0	31,5	19,2	75,0	25,5	7,4	8,4	16,2	23,0	5,2 90
5	S.F. m normal	27,0	16,5	31,0	19,0	93,5	20,3	-	-	5,0	6,5	4,2 133
6	A.P. m Hämochromatose	23,5	20,0	27,0	23,0	95,0	24,2	-	8,6	4,5	17,0	5,0 54
7	H.E. m normal	30,0	30,0	24,5	24,5	120,0	20,5	8,6	7,5	12,0	23,0	8,1 57
8	T.K. m normal	-	-	-	-	-	-	-	-	8,1	9,3	4,3 133
9	M.F. m normal	-	-	-	-	-	-	6,6	-	4,8	6,3	5,9 99
10	H.K. m normal	-	-	-	-	-	-	6,0	-	10,0	10,0	0
11	S.K. m normal	-	-	-	-	-	-	13,5	-	9,0	9,0	0

Tabelle 8: Ergebnisse der vergleichenden Oberflächenaktivitätsmessung über Oberschenkel und Leber sowie der Blut-HWZ beim Menschen nach intravenöser J¹³¹-RB-Gabe bei 14 Probanden - in 7 Fällen mit Vorinjektion von J¹³¹-Humanalbumin und gleichzeitiger Registrierung der Impulsrate über dem Mittelbauch

Lfd. Vers. Nr.	Name	Alter	Diagnose	Leberlauf		ohne Exkretionsberücksichtigung		mit Exkretionsberücksichtigung		Exkretion		periphere Impulse		t(o)-Verhältnisse		Unterzeit (min)	

Tabelle 10: Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und li. Oberschenkel nach intravenöser ^{131}I -RB-Injektion bei Leberbranken
a) Fälle von Cirrhose (1. Teil der Tabelle)

Lfd.	Vers.	Name	Alter	Diagnose
Nr.	Nr.	Geschl.		

18	58	Z.A.	m	70	Cirrhose	3,0/12,0 25,0	Max	10	-	10,0	-	5,8	voll- ständig	50'	53,0	-	n.m.	10,8 10,8
19	62	P.K.	w	56	"	6,5/15,0 43,3	25'	11,5	-	11,5	-	0	-	-	66,0	-	30,0	36,0 36,0 85
20	230	T.O.	m	68	"Verschl. 6,0/16,5 36,5	Max	12,5	12,5	-	12,5	-	0	20'	39,8	-	12,0	29,0 29,0 80	
21	301	R.R.	m	58	Ikterus Cirrhose	18,0/58,5 30,8	"	5	-	8,0	-	5,6	105 voll- ständig	9,0	-	-	6,9 16,9	
22	358	S.L.	m	54	(beginner) Cirrhose	6,5/35,5 18,3	25'	7	17	13,0	-	5,6	118	-	11,4	-	25,0 25,0	
23	361	H.B.	m	54	"	6,0/14,5 41,5	Max	12	-	12,0	-	0	40'	46,5	-	13,5	30,8 30,8 80	
24	414	Z.M.	m	50	"	6,0/32,0 18,8	25'	13,5	7	15,0	7,0	5,3	100 voll- ständig	16,2	-	4,8	3,0	
25	493	M.P.	m	56	"	7,0/20,5 34,1	Max	14	-	19,0	-	0	250	31,0	113	22,3	35,1 27,4 92	
26	494	K.J.	m	50	"	5,5/21,0 26,2	"	7,5	-	7,5	-	1,4	40'	15,5	61	9,5	19,1 19,1 95	
27	515	P.K.	m	72	"	8,0/18,0 44,3	"	21,4	-	21,4	-	0	35'	55,0	-	14,2	39,5 39,5 100	
28	532	S.B.	w	61	"	6,5/16,5 39,5	"	11,5	-	11,5	-	0	50'	37,0	-	23,0	29,0 29,0 80	
29	533	L.P.	m	57	"	7,0/18,5 37,8	"	10,5	-	10,5	-	0	voll- ständig	31,0	-	n.m.	34,0 34,0 75	
30	575	B.A.	m	61	"	13,0/33,0 39,3	20'	15,0	9	17,0	-	0	250	32,0	90	n.m.	32,3 8,9 80	
31	587	Z.D.	m	68	(dekomp.) Cirrhose	16,0/60,0 26,7	Max	12,5	-	12,5	-	0	-	-	-	-	21,5 21,5	
32	588	K.J.	m	51	"	24,0/68,0 34,5	20'	6	-	9,5	-	3,2	136	-	-	-	23,6 20,4	
33	600	K.H.	m	62	"	18,0/45,0 40,0	Max	16,5	-	16,5	-	0	-	-	-	-	35,5 35,5 96	
34	601	H.W.	m	49	"	16,0/72,5 22,1	27'	14,5	5	14,5	-	0	-	-	-	-	25,5 25,5	
35	604	G.O.	m	49	"	11,0/78,0 14,1	20'	6,5	-	10,0	4,5	4,4	158	-	-	-	24,3 21,7	
36	636	H.K.	w	43	"	47,0/132,0 35,6	Max	9,0	-	12,0	-	1,5	195	-	-	-	16,7 23,5	
37	640	S.W.	m	62	"	17,0/55,0 31,0	"	9,5	-	9,5	-	0,2	860	-	-	-	32,5 29,5	

Tabelle 10: Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und Li.

Oberschenkel nach intravenöser J^{131} -RB-Injektion bei

Leberkranken

a) 37 Fälle von Cirrhose (2. Teil der Tabelle)

Lfd. Vers. Nr.	Name	Alter	Diagnose	Leberlauf name				Exkretion		periphere Impulserate		t(o) Ven-Unter- haltweise auch: zeit (min)			
				ohne Exkretionsberück- sichtigung	ohne Exkretionsberück- sichtigung	mit Exkretions- berücksichtigung	(1'')/Max (mm)	e-Funktion bis	Max/10' (min)	Max/10' (min)	e-Funktion bis		Max/10' (min)	Max/10' (min)	P(%) R(%)
1	24	S.B. w	53	Pettileber	8,0/16,5 48,5	Max	13	-	13	-	0	25'	54	14,5 38,3 38,3 112	
2	28	P.B. m	55	"	10,0/46,0 21,7	"	4,5	-	5,5	-	3,8 182	18'	10,4 33,2	2,2 11,5	
3	32	W.A. m	32	"	16,0/66,0 23,5	"	5,5	-	6,3	-	4,0 175	32'	10	7,9 7,9	
4	33	S.M. m	49	"	11,0/62,0 17,7	"	8,5	-	8,5	-	0	20'	12	35,8	16,7 16,7 60
5	50	N.H. w	42	"	5,0/26,5 18,9	"	10	-	11,6	-	3,4 141	20'	5,8	22,2 17,2	
6	57	P.A. m	62	"	3,0/15,0 20,0	23'	10	6,5	14,5	-	7,1 59	57'	17	39	30,0 14,0
7	168	M.P. w	50	"	7,0/18,5 37,8	Max	5	-	7	-	2,7 155	15'	6,0 42	24,3 34,1	
8	508	S.B. w	61	"	4,5/12,5 36,0	"	4	-	7	-	2,7 156	voll ständig	8,8	12,0 31,0	
9	602	S.H. m	43	"	19,0/74,0 25,7	"	4,5	-	5	-	2,35 210			5,5 4,9	
10	629	S.J. m	58	"	36,0/240 29,0	"	8,8	-	10,5	-	4,4 110			25,0 12,5	

Tabelle 13: Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und li. Oberschenkel nach Intravenöser ^{51}Cr -RB-Injektion bei Leberkranken
d) 10 Fälle von Pettileber

Versuchs- gruppe	Zahl der Messwerte (der Fälle)	Signifikanz unterschiedlicher Elimination im Mittelwertvergleich (für verschiedene Messzeiten)	Elimination ohne Exkretions- berücksichtigung	Elimination mit Exkretions- berücksichtigung
			k (min ⁻¹) Standard- abweichung (% der Norm)	HWZ (min) k (min ⁻¹) % der Norm
Normale	176 (46)		0,128	100,0
Adrenalin	36 (9)	-	0,140	9,4
Regitin	32 (8)	-	0,071	7,4
Histamin	40 (10)	-	0,066	8,0
Atropin	36 (9)	-	0,174	6,75
Kallikrein	32 (8)	++	0,121	136,5
Euphyllin	36 (9)	++	0,120	94,5
Nicotinacid	40 (10)	++	0,033	10,5
Persantin	28 (7)	++	0,045	8,0
ATP	52 (13)	++	0,030	7,5
Ichthophen	52 (13)	++	0,117	8,5
Hepsan	39 (10)	++	0,162	7,75
Liquemin	36 (9)	++	0,173	7,25
Decholin	44 (11)	++	0,066	9,0
Synthobillin	24 (6)	+	0,173	10,4
Pelogen	20 (5)	++	0,052	13,4
Pelieur	32 (8)	++	0,152	7,0
Temoebilin	48 (12)	++	0,061	11,5
Felviton	60 (15)	++	0,105	8,5
Cholipin	32 (8)	+	0,143	127,0
Helkreon I	28 (7)		0,099	7,4
Bilron I	40 (10)		0,223	7,0
Cholagogum I	44 (11)		0,176	7,5
Reducdyn	32 (8)	-	0,162	7,0
Megaphen	36 (9)	-	0,146	8,0
			0,078	114,0
			0,082	84,5
			0,105	82,0
			0,067	7,0
			0,053	68,8
			0,167	132,0
			0,083	6,3
			0,143	112,0
			0,039	8,5

Tabelle 14: Mittelwerte der aus der Leberimpulsrate errechneten J¹³¹-RB-Elimination unter pharmakologischen Einwirkungen bei Lebergesunden

Versuchsgruppe		Zahl der Meßwerte (der Fälle)	Signifikanz unterschiedlicher Exkretion im Mittelwertvergleich (für verschiedene Meßzeiten)	Lineare Auswertung			Exponentielle Auswertung		
				Regressions- koeffizient	Standard abweichung	Exkretion (% d. Max.- Wertes/10') der Norm)	Exkretion (%)	HWZ (min)	k (min ⁻¹) Norm
Normale	80			0,326	0,127	3,26	100,0	139	0,00499 100,0
Adrenalin I	33 (9)		++	0,516	0,170	5,16	158,3	132	0,00525 105,3
Adrenalin II	34 (9)		+	0,415	0,227	4,15	127,2	142	0,00486 97,9
Regitin I	36 (8)		-	0,284	0,117	2,84	87,1	220	0,00315 61,8
Regitin II	32 (8)		++	0,480	0,200	4,80	147,2	97	0,00714 143,3
Histamin I	33 (10)		++	0,468	0,239	4,68	143,5	108	0,00642 129,0
Histamin II	35 (8)		++	0,528	0,166	5,28	162,0	130	0,00533 106,9
Atropin I	38 (9)		+	0,624	0,236	6,24	191,5	78	0,00889 178,2
Atropin II	32 (8)		+	0,347	0,161	3,47	106,5	149	0,00465 93,3
Kallikrein I	47 (8)		++	0,436	0,124	4,36	133,9	132	0,00525 105,3
Kallikrein II	35 (5)		++	0,439	0,151	4,39	134,5	130	0,00533 106,9
Euphyllin I	62 (9)		+	0,379	0,098	3,79	116,2	135	0,00513 103,0
Euphyllin II	30 (5)		-	0,420	0,160	4,20	128,9	112	0,00619 124,1
Niconacid I	44 (9)		-	0,434	0,136	4,34	133,0	140	0,00495 99,3
Niconacid II	30 (5)		+	0,453	0,182	4,53	139,0	129	0,00537 107,8
Persantin I	35 (7)		++	0,758	0,218	7,57	232,1	66	0,0105 210,6
ATP I	65 (13)		++	0,546	0,135	5,46	167,5	106	0,00654 131,1

Tabelle 15: Mittelwerte der aus der Leberimpulsrate errechneten J^{131} -Exkretion unter pharmakologischen
Einwirkungen bei Lebergesunden (1. Teil der Tabelle)

Versuchsgruppe	Zahl der Meßwerte (der Fälle)	Signifikanz unterschiedlicher Exkretion im Mittelwertvergleich (für verschiedene Meßzeiten)	Regressions- koeffizient	Standard abweichung	Exkretion (% d. Max.- wertes/10 ⁴) der Norm)	Exkretion (%) der Norm	HWZ (min)	k (min ⁻¹)	% der Norm
Lineare Auswertung									
Exponentielle Auswertung									
Ichthophen I	61 (12)	++	0,662	0,164	6,62	203,0	74	0,00937	187,8
Hepsan I	57 (10)	-	0,372	0,104	3,72	114,1	143	0,00485	97,
Hepsan II	53 (10)	++	0,507	0,133	5,07	155,5	111	0,00624	125,2
Liquemin I	61 (9)	++	0,417	0,109	4,17	127,9	128	0,00542	108,6
Liquemin II	49 (10)	++	0,635	0,167	6,35	194,9	109	0,00636	127,5
Decholin I	45 (11)	++	0,212	0,110	2,12	65,0	432	0,00160	32,2
Decholin II	56 (9)	++	0,706	0,156	7,06	216,6	97	0,00715	143,3
Synthobilin I	24 (6)	++	0,341	0,193	3,41	104,5	187	0,00371	74,3
Synthobilin II	20 (5)	++	0,298	0,189	2,97	91,2	175	0,00396	79,4
Felogen I	22 (5)	-	0,269	0,146	2,69	82,5	195	0,00355	71,3
Felogen II	21 (5)	-	0,305	0,172	3,05	94,6	123	0,00564	113,0
Felieur I	80 (16)	-	0,430	0,110	4,30	132,0	130	0,00533	106,9
Temoebilin I	56 (12)	++	0,630	0,166	6,29	193,0	97	0,00715	143,3
Felviten I	75 (15)	++	0,574	0,139	5,74	176,0	91	0,00762	152,8
Felviten II	45 (9)	+	0,479	0,147	4,79	146,9	123	0,00564	113,0
Cholipin I	64 (13)	-	0,382	0,117	3,81	117,0	150	0,00462	92,7
Felkreon I	41 (7)	-	0,333	0,163	3,33	102,1	162	0,00428	85,8
Bilron I	62 (10)	-	0,296	0,108	2,96	82,5	207	0,00335	67,1
Cholagogum I	54 (11)	-	0,239	0,125	2,39	75,3	164	0,00423	84,6
Reduodyn I	52 (8)	-	0,254	0,110	3,53	108,2	149	0,00465	92,3
Reduodyn II	44 (8)	-	0,289	0,120	2,89	119,2	112	0,00619	124,1
Regaphen I	49 (9)	-	0,593	0,116	3,93	121,0	149	0,00465	93,3

Tabelle 15: (2.Teil der Tabelle)

Tabelle 15: (2. Teil der Tabelle)

Lfd. Nr.	Vers. Nr.	Einwirkung	Peripherie			Leberaufnahme					Exkretion		
						HWZ _I (min)	HWZ _{II} (min)	k _I (min ⁻¹)	k _{kor.} (min ⁻¹)	Maxi- mum (mm)	ohne		
											HWZ (min)	k (min ⁻¹)	mit Exkretionsberücksichtigung (min)
1	555	Ichthophen	9,1	4,4	0,076	0,158	31,7	5,0	0,139	10,0	0,069	41,2	120
2	556	"	8,0	-	0,087	=	35,5	5,0	0,139	7,0	0,099	45,0	112
3	557	"	12,0	-	0,058	=	43,0	8,3	0,084	11,9	0,058	66,0	86
4	558	"	8,0	3,6	0,079	0,193	33,7	5,0	0,139	6,3	0,110	38,0	175
5	559	"	0,3	-	0,084	=	33,5	3,5	0,198	0,0	0,116	47,0	62
6	560	"	12,2	5,0	0,057	0,139	37,0	0,5	0,107	11,5	0,060	45,0	177
7	561	"	6,5	-	0,107	=	28,5	4,2	0,165	6,7	0,103	41,0	62
8	563	"	4,5	-	0,154	=	35,0	4,3	0,161	9,0	0,077	72,0	33
9	564	"	21,0	9,0	0,033	0,077	32,0	6,0	0,116	6,2	0,112	3,0	162
10	565	"	12,1	0,0	0,057	0,087	29,0	5,0	0,139	8,5	0,082	50,5	50
11	566	"	16,0	0,5	0,043	0,107	22,0	6,5	0,107	9,5	0,073	30,5	105
12	567	"	10,5	8,0	0,066	0,087	-	-	-	-	-	39,5	96
13	568	"	11,5	5,3	0,060	0,131	37,5	4,6	0,151	12,0	0,058	77,0	46
14	438	Persantin	12,2	-	0,057	=	66,0	10,0	0,069	12,1	0,057	82,0	217
15	439	"	11,4	-	0,061	=	44,0	6,8	0,102	10,5	0,066	60,0	123
16	440	"	14,2	-	0,049	=	68,0	10,9	0,064	12,2	0,057	85,2	163
17	441	"	12,4	-	0,056	=	43,0	8,2	0,085	11,8	0,059	54,0	178
18	445	"	9,3	-	0,075	=	22,0	6,0	0,116	10,0	0,069	28,9	157
19	447	"	13,5	8,5	0,051	0,082	33,0	8,5	0,082	13,0	0,053	42,8	190
20	448	"	16,0	-	0,043	=	20,0	11,5	0,060	15,5	0,045	31,8	140

Tabelle 16: Gegenüberstellung der peripheren Verschwinderate sowie der hepatischen Raffung- und Exkretionsverhältnisse für ¹³¹I-RB bei Normalpersonen unter Ichthophen- und Persantin-Einwirkung

Lfde. Vers. Nr.	Einwirkung	Peripherie				Leberaufnahme				Exkretion				
		HWZ _I (min)	HWZ _{II} (min)	k _I (min ⁻¹)	k _{korr.} (min ⁻¹)	Maxi- mum (mm)	ohne		mit		c ₀ (mm)	HWZ (min)	k (min ⁻¹)	
							HWZ (min)	k (min ⁻¹)	Exkretionsberücksichtigung HWZ (min)	k (min ⁻¹)				
1	108	Decholin	35,0	14,8	0,020	0,047	21,6	14,6	0,047	19,0	0,037	28,5	190	0,0036
2	109	"	28,0	16,0	0,025	0,043	25,4	9,0	0,077	10,3	0,067	29,2	296	0,0023
3	110	"	24,2	13,0	0,029	0,053	26,0	8,5	0,082	11,0	0,063	27,5	215	0,0032
4	111	"	33,5	11,5	0,021	0,060	24,0	9,0	0,077	9,3	0,075	28,0	253	0,0027
5	112	"	22,0	5,0	0,032	0,139	24,7	9,0	0,077	9,0	0,077	24,7		0,0000
6	113	"	23,5	10,5	0,029	0,066	15,8	8,0	0,087	11,0	0,063	19,5	184	0,0038
7	114	"	28,0	13,5	0,025	0,051	24,0	12,0	0,058	13,5	0,051	25,8	470	0,0015
8	115	"	20,0	11,0	0,035	0,063	28,2	13,0	0,053	17,0	0,041	46,0	106	0,0065
9	116	"	12,7	7,5	0,059	0,092	-	-	-	-	-	15,8	142	0,0049
10	117	"	21,0	14,7	0,033	0,047	24,7	14,0	0,050	14,9	0,047	29,0	258	0,0027
11	118	"	32,8	20,5	0,021	0,034	25,4	13,2	0,053	15,1	0,046	29,0	352	0,0020
12	119	"	24,5	13,2	0,028	0,053	22,5	14,5	0,048	20,7	0,034	31,3	171	0,0041

Tabelle 17: Gegenüberstellung der peripheren Verschwinderate sowie der hepatischen Raffungs- und Exkretionsverhältnisse für J¹³¹-RB bei Normalpersonen unter Decholin-Einwirkung

Nr. Nr.	Leide. Vers. Diagnose/ Einwirkung	Leber			Exkretion		periphere Impulsrate			t(o)-Ver- hältnisse such- zeit (min)									
		ohne Exkretionsberück- sichtigung	mit Exkretions- berücksichtigung	aufnahme	Exkretion		periphere Impulsrate												
		(mm)	(%)	(min)	HWZ I (min)	HWZ II (min)	Max/ HWZ 10' (min)	einfache HWZ e-Funktion bis (min)	HWZ I (min)	HWZ II korrr. (min)	P(%)	R(%)							
1	358	Cirrhose	ohne	6,5/25,5	18,3	25'	7,0	17,0	-	5,6	118	voll- ständig	11,4	-	25,0	25,0			
2	379	Liquemin		8,0/40,5	19,7	Max	7,0	-	8,0	-	2,4	265	-	-	12,5	11,1			
3	422	Euphyllin		7,0/32,0	21,9	"	8,0	-	8,0	-	5,3	74	13'	11,0	56,0	22,7	8,7		
4	361	Cirrhose	ohne	6,0/14,5	41,5	"	12,0	-	12,0	-	0	40'	46,5	-	13,5	30,7	30,7	80	
5	423	Euphyllin		5,5/19,0	29,0	"	15,0	-	15,0	-	0	-	-	-	-	23,6	23,6	82	
6	414	Cirrhose	ohne	6,0/32,0	18,8	25'	13,5	7,0	15,0	7,0	5,3	100	voll- ständig	16,2	-	4,8	3,1		
7	421	Decholin		5,0/29,0	17,2	35'	15,5	5,5	15,5	-	0	250	11,2	51,2	13,8	13,8	70		
8	493	Cirrhose	ohne	7,0/20,5	34,1	Max	14,0	-	19,0	-	0	250	28'	31,0	113,0	34,1	28,8	92'	
9	569	Persantin I		5,0/21,5	23,2	"	14,0	-	14,0	-	0	-	voll- ständig	20,0	-	19,8	19,8	130	
10	575	Cirrhose	ohne	13,0/33,0	39,3	20'	15,0	9,0	17,0	17,0	0	250	35'	32,0	90,0	n.m.	32,3	8,9	80
11	570	Persantin I		5,0/13,5	37,0	20'	15,2	-	20,5	-	3,7	134	25'	22,0	60,0	n.m.	41,7	23,8	
12	587	Cirrhose	ohne	16,0/60,0	26,7	Max	12,5	-	12,5	-	0	-	-	-	-	22,2	22,2	90	
13	597	Persantin I		14,0/69,5	20,2	"	18,5	-	18,5	-	2,8	-	-	-	-	30,0	30,0	120	
14	588	Cirrhose	ohne	24,0/68,0	34,5	20'	6,0	-	9,5	-	3,2	136	-	-	-	23,6	20,4		
15	596	Persantin I		20,0/79,0	25,3	25'	8,0	-	10,0	-	2,5	280	-	-	-	23,1	23,4		
16	600	Cirrhose	ohne	18,0/45,0	40,0	Max	16,5	-	16,5	-	0	-	-	-	-	36,5	36,5	96	
17	616	Persantin I		15,0/34,0	44,0	"	10,0	-	10,0	-	0	-	-	-	-	54,8	32,7	100	

Tabelle 18: Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und 11. Oberschenkel nach intravenöser J^{31} -RB-Injektion bei 20 Leberkranken unter pharmakologischer Einwirkung (1. Teil der Tabelle)

Idiö. Vers. Diagnose/ Einwirkung
Nr. N.

		ohne Exkretionsberück- sichtigung			Leber		mit Exkretions- berücksichtigung	Exkretion		periphere Impulsrate		t(o)-Ver- hältnisse zeit (min)
		(1'')/Max (mm)	einfache e-Funktion	HWZ _I (min)	HWZ _{II} (min)	HWZ _I (min)	HWZ _{II} (min)	%Max/ HWZ 10' (min)	einfache e-Funktion	HWZ _I (min)	HWZ _{II} (min)	
18	601 Cirrhose ohne	16,0/72,5 22,1	27'	14,5	5,0	14,5	-	0	-	-	-	10,3 9,8 78
19	618 Persantin	13,0/51,5 25,2	26'	8,0	-	9,0	-	0	525	-	-	28,6 27,2 95
20	604 Cirrhose ohne	17,0/79,5 21,4	20'	6,5	-	10,0	4,5	4,4	172	-	-	23,1 22,9
21	615 Persantin	26,0/68,5 38,0	Max	7,0	-	6,5	-	1,65	360	-	-	19,1 17,8
22	332 chron. ohne	6,0/28,8 20,8	"	4,7	-	6,4	-	4,4	346	voll- ständig	5,0	5,1 21,9
23	364 Hepatitis Liquemin	7,0/28,6 24,5	"	5,5	-	7,8	-	6,6	125	"	3,2	19,3 19,4
24	401 Kallikrein	3,0/18,0 16,7	"	4,2	-	4,2	-	0	-	"	6,0	13,6 13,6 80
25	344 chron. ohne	6,0/23,0 18,2	"	6,0	-	10,0	-	6,8	115	15'	6,8	n.v. 7,0
26	367 Hepatitis Liquemin	12,5/51,0 24,5	"	7,0	-	8,5	-	5,3	246	16'	5,4	7,0 8,2
27	424 Decholin	5,5/21,0 26,1	"	12,0	-	16,5	-	4,7	154	9'	7,6	29,3 24,9
28	495 ohne	8,0/26,5 30,2	"	6,8	-	16,0	9,0	4,6	87	20'	14,8	n.v. 20,5
29	345 chron. ohne	6,0/25,0 24,0	"	4,0	-	6,0	-	5,0	161	11'	4,6	38,0 36,8
30	368 Hepatitis Kallikrein	5,5/21,0 26,2	"	5,0	-	6,0	-	6,3	120	12'	7,6	5,9 8,7
31	404 Nicotacid	10,6/39,0 27,0	"	6,5	-	9,0	-	5,1	140	10'	4,2	10,3 11,5
32	351 chron. ohne	3,2/24,0 9,6	"	6,0	-	7,5	-	5,8	137	voll- ständig	12,2	n.v. 6,7
33	377 Hepatitis Liquemin	9,0/34,0 26,5	"	6,0	-	6,0	-	4,4	137	13'	7,0	17,6 n.v.
34	603 chron. Hepatitis	22,0/89,0 23,5	"	7,0	-	7,0	-	0	-	-	-	14,6 14,6 65

Tabelle 18: Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und li.
Oberschenkel nach intravenöser ¹³¹I-RP-Injektion bei
20 Leberkranken unter pharmakologischer Einwirkung
(2. Teil der Tabelle)

Nr.	Diagnose/	Einwirkung	Leber			Exkretion	periphere Impulserate		t(o)-Ver- hältnisse such.- zeit (min)
			ohne Exkretionsberück- sichtigung	HWZ _I	HWZ _{II}		HWZ _I	HWZ _{II}	
			(11)/Max e-Funktion bis (mm) (%)	(min)	(min)	Max/ HWZ 10' (min)	e-funktion bis (min)	HWZ _{II} korrr. (min)	P(%) R(%)
35	614	Persantin	18,0/93,0 24,7	Max	10,0	-	11,5	-	27,6 25,5
36	323	akute	11,0/34,5 31,8	"	6,0	-	11,8	-	26,0 26,2
37	363	Hepatitis	7,0/31,0 22,5	"	5,0	-	7,0	-	9,7 13,9
38	399	Kallikrein	7,0/29,0 24,1	25'	13,5	-	12,0	-	56,9 37,5
39	327	akute	14,0/26,0 53,9	Max	19,0	-	19,0	-	40,7 40,7
40	378	Hepatitis	- / -	"	12,0	-	12,0	-	50,0 50,0
41	398	Kallikrein	13,5/29,5 45,6	"	19,0	-	19,0	-	25,0 25,0
42	425	Iquemin	11,0/37,0 64,8	"	8,0	-	8,0	-	30,0 30,0
43	416	akute	7,5/19,5 40,5	"	11,0	-	11,0	-	53,8 53,8
44	420	Hepatitis	14,0/40,0 35,0	40'	18,0	-	18,0	-	60,0 60,0
45	607	akute	41,0/46,5 28,0	Max	5,3	-	6,5	-	24,2 28,0
46	620	Hepatitis	15,0/69,5 21,5	"	6,0	-	6,0	-	25,7 13,6
47	602	Fettleber	19,0/74,0 25,6	"	4,5	-	5,0	-	5,4 4,9
48	613	Persantin	13,5/66,5 15,6	"	5,0	-	5,0	-	18,6 8,2

Tabelle 18: Auswertung der Impuls-Zeit-Kurven über Leber und 11. Oberschenkel nach intravenöser J³¹-RB-Injektion bei 20 Leberkranken unter pharmakologischer Einwirkung (3. Teil der Tabelle)

	h_{Photo} (Imp/min)	$h_{\text{Photo}}: h_0$ Compton	$F_{\text{Photo}}: F_{\text{Gesamt-}}$ (%) spektrum	h_{Photo} (Imp/min)	$h_{\text{Photo}}: h_0$ Compton	$F_{\text{Photo}}: F_{\text{Gesamt-}}$ (%) spektrum
A/ 1	5.480	1,30	25,3	4.960	1,31	30,0
3	1.360	1,43	28,2	1.940	1,34	32,5
5	516	1,29	26,5	708	1,105	27,5
7	188	0,95	21,5	264	0,85	23,5
9	86	0,78	22,2	126	0,73	21,7
11	47	0,63	17,1	56	0,645	18,5
B/ 2	-	-	-	1.860	1,18	29,1
4	-	-	-	864	1,085	26,9
6	-	-	-	366	0,915	24,8
8	-	-	-	172	0,82	22,5
10	-	-	-	82	0,44	13,1
C/ 1	106	0,29	8,1	68	0,12	2,3
3	334	0,88	17,1	472	0,695	19,4
5	252	0,97	23,2	364	0,82	20,9
7	120	0,815	21,5	186	0,745	20,2
9	66	0,69	18,1	91	0,62	21,4
11	16	0,62	20,5	53	0,535	19,1
D/ 2	-	-	-	14	0,05	0
4	-	-	-	124	0,37	11,0
6	-	-	-	132	0,53	15,2
8	-	-	-	87	0,54	16,1
10	-	-	-	49	0,49	14,5

Tabelle 19: Verhältnis Photo-/Compton-Anteil unter variiertem Abstand und Winkel am Wasserphantom bei konstanten messtechnischen Bedingungen für Au¹⁹⁸ und J¹³¹ in Volumen von 0,5 ml (1. Teil der Tabelle)

Position	Au ¹⁹⁸					J ¹³¹				
	h _{Photo} (Imp/min)	h _{Photo} : h _o Compton	F _{Photo} : F _{Gesamt} - (%) spektrum	h _{Photo} (Imp/min)	F _{Photo} : F _{Gesamt} - (%) spektrum	h _{Photo} : h _o Compton	F _{Photo} : F _{Gesamt} - (%) spektrum			
E/ 1	14	0,16	3,3	10	0,06		0			
3	9	0,075	0	6	0,04		0			
5	42	0,375	10,2	35	0,19		5,1			
7	43	0,505	15,5	57	0,38		12,0			
9	30	0,48	14,8	49	0,44		12,8			
11	23	0,51	13,9	36	0,46		12,4			
F/ 2	-	-	-	10	0,08		0			
4	-	-	-	6	0,05		0			
6	-	-	-	22	0,185		4,4			
7	-	0,19	3,8	-	-		-			
8	-	-	-	31	0,33		9,4			
10	-	-	-	29	0,38		10,6			
11	-	0,435	13,8	-	-		-			
G/ 1	24	0,57	17,2	37	0,38		10,2			
3	6	0,12	0	0	0		0			
5	5	0,11	0	0	0		0			
7	-	-	-	10	0,15		2,8			
9	11	0,275	9,1	2	0,27		7,1			
11	10	0,33	11,3	16	0,275		6,9			
H/ 1	-	-	-	22	0,36		10,2			
2	-	-	-	15	0,25		5,0			
4	-	-	-	3	0,05		0			
6	-	-	-	2	0,05		0			
8	-	-	-	4	0,08		0			
10	-	-	-	11	0,23		4,6			

Tabelle 19: (2. Teil der Tabelle)

Position	¹⁹⁸ Au				¹³¹ J			
	h_{Photo} (Imp/min)	$h_{\text{Photo}}: h_0$	Compton	$F_{\text{Photo}}: F_{\text{Gesamt-}}$ (%) spektrum	h_{Photo} (Imp/min)	$h_{\text{Photo}}: h_0$	Compton	$F_{\text{Photo}}: F_{\text{Gesamt-}}$ (%) spektrum
A/3'	600	0,96		22,6	1004	1,09		26,4
4'	444	0,95		21,6	-	-		-
5'	240	0,91		21,6	520	1,00		24,7
6'	228	0,84		22,3	-	-		-
7'	169	0,85		20,8	250	0,905		21,6
8'	116	0,775		21,0	-	-		-
9'	105	0,745		19,9	124	0,72		19,1
B/3'	556	0,985		22,2	-	-		-
4'	446	0,95		21,5	-	-		-
5'	354	0,93		22,0	-	-		-
6'	216	0,83		21,1	-	-		-
7'	162	0,78		19,8	-	-		-
8'	130	0,775		21,1	-	-		-
9'	105	0,735		20,2	-	-		-
C/3'	342	0,79		19,1	440	0,83		20,8
4'	270	0,765		19,1	-	-		-
5'	230	0,78		19,8	288	0,765		19,8
6'	174	0,735		18,9	-	-		-
7'	137	0,71		19,6	172	0,755		19,8
8'	115	0,68		18,3	-	-		-
9'	85	0,685		18,3	198	0,65		18,4

Tabelle 20: Verhältnis Photo-/Compton-Anteil unter variiertem Abstand und Winkel am Wasserphantom bei konstanten messtechnischen Bedingungen für Au^{198} und J^{131} in Volumen von 500 ml (1. Teil der Tabelle)

Position		Au ¹⁹⁸				J ¹³¹			
		h _{Photo} (Imp/min)	h _{Photo} : h _o Compton	F _{Photo} : F _{Gesamt-} (%) spektrum	h _{Photo} (Imp/min)	h _{Photo} : h _o Compton	F _{Photo} : F _{Gesamt-} (%) spektrum		
D/3'	-	158	0,537	13,5	-	-	-	-	-
4'		140	0,56	15,1	-	-	-	-	-
5'		121	0,56	15,6	-	-	-	-	-
6'		107	0,59	15,7	-	-	-	-	-
7'		81	0,565	16,4	-	-	-	-	-
8'		63	0,545	14,9	-	-	-	-	-
9'		62	0,585	17,0	-	-	-	-	-
E/3'		47	0,29	7,7	59	0,25	8,1	8,1	-
4'		52	0,32	8,8	-	-	-	-	-
5'		53	0,36	9,7	62	0,32	10,6	10,6	-
6'		56	0,415	11,6	-	-	-	-	-
7'		56	0,42	11,4	62	0,41	12,9	12,9	-
8'		45	0,45	12,7	-	-	-	-	-
9'		42	0,475	12,7	53	0,50	12,7	12,7	-
F/3'		15	0,13	2,8	13	0,10	3,1	3,1	-
4'		19	0,18	4,4	-	-	-	-	-
5'		21	0,195	5,3	25	0,21	5,7	5,7	-
6'		25	0,23	6,1	-	-	-	-	-
7'		25	0,27	6,7	31	0,29	9,7	9,7	-
8'		27	0,34	7,9	-	-	-	-	-
9'		28	0,365	8,4	27	0,31	10,7	10,7	-

Tabelle 20: Verhältnis Photo-/Compton-Anteil unter variiertem Abstand und Winkel am Wasserphantom bei konstanten messtechnischen Bedingungen für Au¹⁹⁸ und J¹³¹ in Volumen von 500 ml (2.Teil der Tabelle)

Lfde. Vers. Nr.		Art der Anwendung	Au ¹⁹⁸		J ¹³¹ -RB	
			HWZ (min)	$\frac{k}{\text{min}^{-1}}$	$\frac{m}{\text{K I/K II}} = \text{K II/K I}$	$\frac{n}{\text{min}}$
1	G 1	Au ¹⁹⁸ /n. 30'	J ¹³¹ -RB 3,1	0,224	0,462	0,330
2	G 3	Au ¹⁹⁸ /n. 32'	J ¹³¹ -RB 2,8	0,248	0,648	0,228
3	G 4	J ¹³¹ -RB/n. 19'	Au ¹⁹⁸ 2,9	0,239	0,365	0,416
4	G 5	J ¹³¹ -RB/n. 26'	Au ¹⁹⁸ 3,4	0,204	0,295	0,466
5	G 6	J ¹³¹ -RB/n. 20'	Au ¹⁹⁸ 2,4	0,289	0,310	0,372
6	G 7	J ¹³¹ -RB/n. 18,5'	Au ¹⁹⁸ 2,3	0,301	0,718	0,278
7	G 9	Au ¹⁹⁸ /n. 11'	J ¹³¹ -RB 3,0	0,231	0,362	0,280
8	G 15	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 2,7	0,257	0,460	0,272
9	G 17	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 1,9	0,365	0,338	0,310
10	G 18	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 5,4	0,128	0,440	0,351
11	G 20	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 3,4	0,204	0,349	0,371
12	G 21	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 5,2	0,133	0,341	0,302
13	G 38	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 4,3	0,161	0,575	0,173
14	G 39	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 2,1	0,330	0,595	0,238
15	G 40	J ¹³¹ -RB/n. 6,5'	Au ¹⁹⁸ 2,9	0,239	0,540	0,225

Tabelle 21: aus der Leberimpulsrate errechnete Halbwertszeiten und gegenseitige Kanalbeeinflussung bei spektrometrischer Oberflächenmessung nach intravenöser Injektion von Au¹⁹⁸-Kolloid und J¹³¹-RB im zeitlichen Abstand von 6,5 - 48 Minuten (1. Teil der Tabelle)

Iide. Vers. Nr.	Art der Anwendung	Au^{198}		$\text{J}^{131}\text{-RB}$	
		HWZ (min)	$\frac{\text{K}}{(\text{min}^{-1})}$ = K I/K II	$\frac{\text{m}}{\text{K I/K II}}$ = K II/K I	HWZ (min)
16	G 19 $\text{J}^{131}\text{-RB/n. 6,5' Au}^{198}$	3,1	0,224	0,371	3,3
17	G 22 $\text{J}^{131}\text{-RB/n. 9' Au}^{198}$	2,8	0,248	0,325	5,2
18	G 23 $\text{J}^{131}\text{-RB/n. 7,5' Au}^{198}$	10,0	0,069	0,515	12,1
19	G 25 $\text{J}^{131}\text{-RB/n. 6,5' Au}^{198}$	4,4	0,158	0,460	13,1
20	G 27 $\text{J}^{131}\text{-RB/n. 6,5' Au}^{198}$	4,7	0,147	0,362	-
21	K 1 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 20' J}^{131}\text{-RB}$	3,36	0,206	0,487	6,71
22	K 4 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 24' J}^{131}\text{-RB}$	2,88	0,241	0,509	3,99
23	K 6 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 21' J}^{131}\text{-RB}$	2,08	0,333	0,495	8,72
24	K 7 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 28' J}^{131}\text{-RB}$	2,37	0,292	0,479	4,98
25	K 10 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 30' J}^{131}\text{-RB}$	3,14	0,221	0,519	5,09
26	K 11 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 35' J}^{131}\text{-RB}$	2,77	0,250	0,560	6,56
27	K 12 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 31' J}^{131}\text{-RB}$	4,19	0,165	0,545	9,03
28	K 5 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 48' J}^{131}\text{-RB}$	6,56	0,106	0,493	8,99
29	K 8 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 33' J}^{131}\text{-RB}$	8,01	0,087	0,557	5,58
30	K 5 $\text{Au}^{198} \text{ /n. 27' J}^{131}\text{-RB}$	2,29	0,303	0,524	14,33

Tabelle 21: aus der Leberimpulsrate errechnete Halbwertszeiten und gegenseitige Kanalbeeinflussung bei spektrometrischer Oberflächenmessung nach intravenöser Injektion von Au^{198} -Kolloid und $\text{J}^{131}\text{-RB}$ im zeitlichen Abstand von 6,5 - 48 Minuten (2. Teil der Tabelle)

Lfd. Vers. Nr.	Au 198	J^{131} -RB	spektrometrisch- graphisch	Differentialzerfall- numerisch	Mittelwert beider Verfahren	Verteilungs- raum
Nr.						

Tabelle 22: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner intravenöser Au 198-Kolloid- und J^{131} -RB-Injektion beim Hund
a) in 11 Leerversuchen

Irfde. Vers. Nr.	Versuchs- (kg) u. bedingung geschl.	Au 198	j ¹³¹ -RB	spektrometrisch- graphisch	Differentialzerfall- numerisch				Mittelwert beider Verfahren				Verteilungs- raum					
					Dosis (μ C)	HWZ Au 198 (min)	HWZ j ¹³¹ -RB (min)	EV (%)	HWZ Au 198 (min)	k (min ⁻¹)	j ¹³¹ -RB k (min ⁻¹)	EV (%)						
1	H 7=2/2 23,5	COL (schwer)	20	1/D3	20	2,0	25,0	8,0	2,29	36,47	6,3	2,15	0,322	30,73	0,023	7,2	59,1	103,0
2	H 7=2/3 23,5	"	20	1/D3	20	2,2	30,8	7,1	1,65	36,47	4,5	1,93	0,359	33,63	0,021	5,8	53,8	68,5
3	H 9=2/1 23,5	"	20	1/D3	10	1,8	27,8	6,5	1,76	23,9	7,4	1,78	0,389	25,85	0,027	6,9	71,7	106,0
4	H 9=2/2 23,5	"	20	1/D3	10	1,6	43,0	3,7	2,03	34,60	5,7	1,82	0,381	38,8	0,018	4,7	82,2	62,8
5	H13=1/1 30	COL (leicht)	20	2/D3	10	1,5	6,6	22,7	1,72	6,79	25,4	1,61	0,430	6,70	0,103	24,0	55,3	70,0
6	H13=1/2 30	"	20	2/D3	10	2,1	7,1	29,6	2,28	6,36	35,9	2,17	0,319	6,73	0,103	32,7	61,7	60,0
7	H11 /2 26,5	Pneumo- peritoneum	4	1/D3	4	5,7	9,2	62,0	5,21	7,07	73,7	5,46	0,127	8,14	0,085	67,9	41,9	44,4
8	H12=1/2 30	"	10	2/D3	10	2,3	6,1	37,7	2,29	5,59	40,9	2,30	0,301	5,84	0,119	39,5	87,5	58,3
9	H12=1/3 30	"	10	2/D3	10	3,0	7,2	41,7	2,78	6,86	40,6	2,89	0,240	7,03	0,099	41,2	59,2	59,8
10	H16=1/3 30	"	10	3/D3	5	3,5	8,6	40,7	3,30	7,88	41,9	3,40	0,204	8,24	0,084	41,3	61,2	56,0
11	H11 /3 26,5	nach Ablassen	10	2/D3	10	2,7	7,7	35,1	2,62	7,45	35,1	2,66	0,261	7,57	0,092	35,1	41,5	86,0
12	H16=1/4 30	Pneumo- peritoneum	10	3/D3	5	2,5	5,1	49,0	2,54	5,25	48,3	2,52	0,275	5,17	0,134	48,6	45,7	47,8
13	H17=6/2 27	portale Paraffin- injektion	10	3/D3	10	2,4	7,3	32,9	1,77	8,01	22,1	2,08	0,333	8,36	0,083	27,5	68,5	56,0

Tabelle 23: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner
intravenöser Au 198-Kolloid- und j¹³¹-RB-Injektion
beim Hund

b) in 6 Versuchen nach COL₄-Intoxikation und 7 Ver-
suchen unter intraabdomineller Drucksteigerung
bzw. portaler Drucksteigerung

Ido. Vers. Nr. Nr.	Versuchs- bedingung	Au ¹⁹⁸	j ¹³¹ -RB	spektrometrisch- graphisch	Differentialzerfall- numerisch				Mittelwert beider Verfahren				Verteilungs- raum						
					Dosis Charge (μ C)	HWZ Au ¹⁹⁸ j ¹³¹ -RB (%) (min)	HWZ j ¹³¹ -RB (min)	EV (%)	HWZ Au ¹⁹⁸ j ¹³¹ -RB (min)	HWZ k (min)	j ¹³¹ -RB k (min)	EV k (%)							
1	H 2 / 3	23,5	Vaso- pressin	20	2/D2	10	2,1	2,5	83,9	2,19	2,77	79,1	2,15	0,322	2,64	0,262	81,5	47,3	44,5
2	H 2 / 5	23,5	"	20	2/D2	10	4,0	6,5	61,5	4,08	6,85	59,4	4,04	0,172	6,67	0,104	60,5	84,3	59,6
3	H 4 / 2	28,5	"	10	2/D2	10	3,0	5,2	57,7	2,65	4,36	60,7	2,83	0,245	4,78	0,145	59,2	21,8	24,4
4	H 4 / 4	28,5	"	10	2/D2	10	3,1	6,5	47,6	3,25	6,36	51,2	3,17	0,219	6,43	0,108	49,4	48,7	46,7
5	H 5=1/2	30	"	10	2/D2	10	4,0	8,6	46,5	3,98	5,24	43,1	3,99	0,174	8,92	0,078	44,8	53,2	94,6
6	H14=4/1	28,5	"	15	2/D3	7,5	4,6	8,8	52,3	4,53	10,34	43,8	4,56	0,152	9,57	0,073	48,1	71,0	80,9
7	H14=4/2	28,5	"	15	2/D3	7,5	3,7	5,6	66,0	3,00	5,73	52,4	3,35	0,207	5,67	0,122	59,2	49,2	69,5
8	H 5=1/3	30	Histamin	10	3/D2	10	1,8	5,8	31,0	1,52	5,82	26,0	1,66	0,417	5,81	0,119	28,5	68,7	72,0
9	H 6 / 2	27	"	10	3/D2	10	3,0	6,6	45,5	3,00	6,79	44,2	3,00	0,231	6,70	0,103	44,8	123,3	90,4
10	H 8 / 2	30	"	20	1/D3	10	1,7	7,0	24,3	1,80	7,07	25,4	1,75	0,396	7,03	0,099	24,9	83,4	80,4
11	H16 / 2	30	"	10	3/D3	5	1,4	4,5	31,3	1,34	5,63	23,8	1,37	0,506	5,06	0,137	27,5	58,8	60,0

Tabelle 24: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner
intraveneöser Au ¹⁹⁸-Kolloid- und j¹³¹-RB-Injektion
beim Hund
c) in 7 Versuchen unter Vasopressin und 4 Versuchen
unter Histamin

Idf. Vers. Nr.	Name	Geschl.	Alter	Gewicht (kg)	theoret. Blutvolumen (l)	spektrometrisch-graphisch		Differentialzerfall-numerisch		Mittelwert beider Verfahren					EV (%)
						HWZ Au ¹⁹⁸	HWZ j ¹³¹ -RB (min)	HWZ Au ¹⁹⁸	HWZ j ¹³¹ -RB (min)	EV (%)	HWZ Au ¹⁹⁸	HWZ j ¹³¹ -RB (min)	k Au ¹⁹⁸ (min ⁻¹)	j ¹³¹ -RB (min ⁻¹)	
1	Ha/5	Sch.J.	m	64	48,5	3,463	2,4	5,0	48,0	-	-	-	0,289	0,324	0,139
2	Ha/6	K.A.	m	47	76,6	5,469	3,2	8,2	39,0	-	-	-	0,217	0,243	0,085
3	Ha/8	B.A.	m	56	75,0	5,255	2,9	7,2	40,3	-	-	-	0,239	0,268	0,096
4	Ha/9	F.G.	m	56	75,3	5,376	2,4	9,4	25,5	-	-	-	0,289	0,324	0,074
5	Ha/14	W.G.	m	70	59,6	4,255	3,4	7,8	43,6	-	-	-	0,204	0,228	0,089
6	Ha/16	D.H.	m	38	70,0	4,998	3,4	6,0	56,7	-	-	-	0,204	0,228	0,115
7	Sa/21	St.H.	m	50	84,4	6,026	4,1	6,7	61,1	4,20	6,42	55,4	0,167	0,222	0,106
8	Sa/22	R.H.	m	51	80,9	5,776	4,4	5,7	77,2	4,30	5,63	76,4	0,159	0,211	0,122
9	Sa/23	B.G.	m	62	73,6	5,255	4,0	7,6	52,6	4,17	6,54	63,8	0,169	0,225	0,098
10	Sa/24	Sch.A.	m	51	87,5	6,248	4,1	7,4	55,4	4,47	6,48	69,0	0,162	0,215	0,099
11	Sa/28	Sch.B.	m	67	61,7	4,405	4,2	9,3	45,1	-	-	-	0,165	0,219	0,075
12	Sa/32	M.J.	m	65	54,0	3,056	3,2	5,8	55,2	-	-	-	0,217	0,289	0,119
13	Sa/33	K.H.	w	24	74,4	5,312	3,2	7,2	44,2	-	-	-	0,165	0,219	0,072
14	Sa/34	H.R.	m	66	92,8	6,626	4,2	9,6	43,8	-	-	-	0,217	0,289	0,110
15	Sa/35	O.J.	m	32	75,0	5,355	3,6	9,8	36,7	3,30	10,50	31,4	0,201	0,267	0,068
16	Sa/36	P.A.	m	55	80,8	5,769	2,9	6,3	46,0	-	-	-	0,239	0,318	0,110
17	Sa/37	Sch.G.	m	67	60,2	4,298	2,6	6,6	39,5	2,51	6,93	36,2	0,272	0,362	0,103
18	Sa/39	S.H.	m	70	81,2	5,798	3,9	5,4	40,5	3,94	11,95	33,0	0,177	0,235	0,065
19	Sa/40	P.A.	m	56	84,7	6,048	3,0	7,4	40,5	2,59	8,35	31,0	0,247	0,329	0,088
20	Sa/43	G.P.	m	47	106,9	7,633	3,8	6,6	57,6	3,75	6,54	57,3	0,183	0,243	0,105
21	Sa/44	G.O.	m	58	74,0	5,284	3,2	10,2	31,4	3,38	5,92	57,1	0,210	0,279	0,086
22	Sa/45	M.J.	m	65	54,0	3,856	2,6	7,2	51,6	2,35	6,30	37,3	0,281	0,374	0,103

Tabelle 25: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner intravenöser Au¹⁹⁸-Kolloid- und j¹³¹-RB-Injektion beim Menschen
a) bei 36 Lebergesunden (1.Teil der Tabelle)

Lfde. Vers. Nr.	Name	Geschl./ Alter	Gewicht (kg)	theoret. Blutvolumen (l)	Hämatokrit (%)	Hämatospektrometrisch-Graphisch			Differentialzerfall-numerisch			Mittelwert beider Verfahren					
						HMZ Au 198	HMZ j ¹³¹ -RB	EV (%)	HMZ Au 198	HMZ j ¹³¹ -RB	EV (%)	HMZ Au 198	HMZ j ¹³¹ -RB	k Au 198	j ¹³¹ -RB	EV (%)	
23	D1/10	Z.M.	m/58	68,2	4,869	45,0	2,8	7,8	35,9	2,92	7,07	41,3	2,86	7,43	0,242	0,093	38,4
24	D1/15	K.D.	m/25	64,1	4,577	42,0	2,8	7,0	40,0	2,73	7,07	38,6	2,77	7,03	0,250	0,099	39,6
25	D1/19	R.J.	m/50	130,9	9,346	42,0	2,2	7,6	29,0	-	-	-	-	-	0,315	0,091	28,9
26	D1/21	N.J.	m/60	63,2	4,512	26,0	2,0	9,6	20,1	2,58	10,04	25,7	2,29	9,82	0,303	0,071	23,4
27	D1/25	H.A.	m/49	69,4	4,955	54,0	3,0	7,4	40,5	2,45	6,93	35,4	2,73	7,17	0,254	0,097	38,2
28	D1/31	K.D.	m/25	64,1	4,577	40,5	2,0	5,8	34,5	2,06	5,92	34,8	2,03	5,86	0,341	0,118	34,6
29	D1/34	N.J.	m/60	63,2	4,512	33,0	3,4	8,0	42,5	2,99	9,00	33,2	3,20	8,50	0,217	0,082	37,8
30	D1/35	W.E.	w/76	41,5	2,963	40,0	3,0	9,2	32,6	2,95	8,06	36,6	2,98	8,63	0,233	0,080	34,3
31	D2/3	M.M.	m/51	69,3	4,948	38,0	2,8	7,6	36,8	2,71	8,77	30,9	2,75	8,18	0,252	0,085	27,7
32	D2/7	E.H.	m/47	113,0	8,068	44,0	3,6	7,4	48,6	3,59	6,93	51,8	3,60	7,16	0,193	0,097	41,3
33	D2/8	P.J.	m/56	65,6	4,684	35,0	3,2	7,8	41,0	3,63	7,29	49,8	3,44	7,55	0,201	0,092	37,6
34	D2/28	B.J.	m/78	69,3	4,948	40,0	3,5	8,8	39,8	3,75	10,50	35,7	3,62	9,65	0,191	0,072	30,9
35	D2/30	P.J.	m/58	69,2	4,941	47,0	3,2	8,2	39,0	3,57	7,88	45,3	3,38	8,04	0,205	0,086	34,4
36	D2/31	P.R.	m/19	70,0	4,998	47,0	2,6	8,6	30,2	2,30	9,36	24,6	2,45	8,22	0,283	0,084	24,3

Tabelle 25: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner intravenöser Au¹⁹⁸-Kolloid- und j¹³¹-RB-Injektion beim Menschen
a) bei Lebergesunden (2.Teil der Tabelle)

Idie. Vers. Nr.	Name	Geschl./Alter	Diagnose/bew. Wirkung	Gewicht theoret. Blut- volumen (l)	Hämatokrit (%)	spektrometrisch-graphisch		Differentialzerfall-numerisch		Mittelwert beider		Verfahren		EV (%)		
						HWZ Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	EV (%)	HWZ Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	EV (%)	HWZ Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	korr.	Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	korr.			
1	Ha/7	St.N.	m/54	75,8	5,412	-	4,8	8,8	54,5	-	-	-	0,144	0,161	0,079	43,1
2	Se/20	K.J.	m/53	80,0	5,712	-	5,1	13,2	38,6	-	-	-	0,136	0,181	0,053	29,3
3	Se/25	G.H.	m/43	91,8	6,555	-	9,0	29,0	31,0	-	-	-	0,078	0,104	0,026	25,0
4	Se/26	P.J.	m/35	57,0	4,070	-	6,6	15,0	44,0	-	-	-	0,105	0,140	0,046	32,9
5	Se/29	D.L.	m/51	79,0	5,641	-	5,6	11,7	47,8	-	-	-	0,124	0,165	0,059	35,8
6	Se/31	D.H.	m/42	66,6	4,755	-	4,1	6,2	66,1	-	-	-	0,169	0,225	0,112	49,8
7	Se/38	P.J.	m/35	57,5	4,106	-	7,8	14,6	53,4	-	-	-	0,086	0,114	0,048	42,1
8	Se/41	K.J.	m/53	81,0	5,783	-	9,0	15,8	57,0	-	-	-	0,070	0,093	0,051	54,8
9	Se/46	K.A.	m/62	56,0	3,998	-	4,6	7,4	62,2	-	-	-	0,144	0,192	0,100	56,1
10	Di/18	K.J.	m/55	64,0	4,570	31,0	4,0	10,4	38,5	-	-	-	0,172	0,172	0,068	39,5
11	Di/12	P.K.	m/39	66,0	4,712	40,0	5,2	18,6	28,0	-	-	-	0,143	0,143	0,039	27,3
12	Di/16	G.G.	w/59	45,2	3,227	33,0	2,6	9,8	26,5	-	-	-	0,237	0,237	0,070	29,5
13	Di/18	G.G.	w/43	68,0	4,855	33,0	6,8	23,2	29,3	-	-	-	0,079	0,079	0,023	41,8
14	Di/24	Sch.F.	w/77	53,7	3,834	34,0	5,0	14,4	34,7	-	-	-	0,136	0,136	0,051	37,5
15	Di/26	Th.W.	m/49	65,0	4,641	40,5	4,0	22,4	17,9	-	-	-	0,173	0,173	0,031	17,9
16	Di/29	Sch.H.	m/56	47,5	3,392	31,5	3,6	14,0	25,7	-	-	-	0,178	0,178	0,054	30,3
17	Di/30	H.J.	m/44	90,5	6,462	43,0	5,6	12,0	46,7	-	-	-	0,125	0,125	0,059	47,2
18	Di/32	M.K.	m/50	80,0	5,712	44,5	6,0	10,2	59,9	-	-	-	0,117	0,117	0,076	65,0
19	Di/37	K.J.	m/55	64,5	4,605	33,5	4,2	10,6	39,6	-	-	-	0,163	0,163	0,064	39,3
20	Di/38	P.K.	m/39	66,0	4,712	40,0	4,8	15,8	30,4	-	-	-	0,139	0,139	0,047	33,8
21	Di/40	G.G.	w/59	58,2	4,155	40,0	3,4	19,8	17,2	-	-	-	0,215	0,215	0,030	16,7
22	Di/45	G.K.	m/68	64,0	4,570	38,0	4,8	16,0	30,0	-	-	-	0,150	0,150	0,040	26,7
23	Di/27	P.K.	m/39	67,5	4,820	39,0	1,5	15,8	34,2	-	-	-	0,136	0,166	0,051	30,7
24	Di/38	P.A.	w/59	75,0	5,355	44,0	2,9	15,4	18,8	-	-	-	0,235	0,287	0,046	16,0
25	Di/42	M.O.	w/43	68,0	4,855	37,0	5,4	20,0	27,0	-	-	-	0,134	0,163	0,035	21,5
26	Di/48	Sp.	m/65	55,5	3,963	42,0	5,2	16,4	31,7	-	-	-	0,145	0,177	0,042	23,7

Tabelle 26: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner intravenöser Au 198-Kolloid- und j¹³¹-RB-Injektion beim Menschen

b) bei 26 Fällen von Lebercirrhose

Lit. Vers. Name Geschl./ J. J.	Diagnose/bzw. Art der Einwirkung (Jahre)	Gewicht (kg)	Blut- volumen (l)	Hämatokrit (%)	spektrometrisch- graphisch		Differentialzerfall- numerisch		Mittelwert beider		Verfahren		
					HWZ Au ¹⁹⁸ J ¹³¹ -BB (min)	EV (%)	HWZ Au ¹⁹⁸ J ¹³¹ -BB (min)	EV (%)	HWZ Au ¹⁹⁸ J ¹³¹ -BB (min)	Au ¹⁹⁸ (min ⁻¹)	Au ¹⁹⁸ J ¹³¹ -BB (min ⁻¹) korr.	k korr.	
1	D1/ 5 S.K. m/48	61,0	4,355	-	5,4	5,8	93,0	-	-	-	0,128	0,119	93,0
2	D2/39 U.H. w/28	63,0	4,498	41,0	3,5	7,6	46,1	3,30	11,18	29,5	0,249	0,074	29,7
3	D2/40 E.H. w/31	72,0	5,141	44,0	2,25	18,2	12,3	2,49	16,50	15,1	0,292	0,040	11,2
4	D2/41 S.G. w/22	59,0	4,213	38,0	3,4	14,2	23,9	3,50	11,95	29,3	0,201	0,053	21,6
5	Ba/15 B.H. w/63	52,5	3,749	-	2,2	26,4	8,3	-	-	-	0,315	0,053	7,4
6	D1/41 A.H. w/53	71,5	5,105	41,0	4,0	11,0	36,4	3,07	11,36	27,0	0,196	0,062	31,6
7	D1/35 D.D. m/20	63,0	4,498	41,5	3,4	8,8	38,6	3,08	7,22	42,7	0,214	0,087	40,7
8	Ba/ 3 S.H. m/47	67,5	4,820	-	6,0	11,2	53,6	-	-	-	0,116	0,130	47,7
9	Ba/ 4 K.H. m/39	93,5	6,676	-	4,8	7,8	61,5	-	-	-	0,144	0,161	55,3
10	Ba/12 D.J. m/52	77,7	5,548	-	4,0	8,0	50,0	-	-	-	0,173	0,194	44,8
11	Ba/30 S.O. m/36	85,6	6,112	-	4,9	13,0	37,7	-	-	-	0,141	0,188	28,2
12	D1/17 L.A. w/37	58,0	4,141	35,0	6,6	13,2	50,0	-	-	-	0,105	0,105	50,5
13	D1/42 S.H. w/61	62,0	4,427	41,0	3,0	9,8	30,6	3,15	11,36	27,7	0,225	0,066	29,3
14	Ba/ 2 N.K. m/58	65,8	4,698	-	2,5	3,4	73,5	-	-	-	0,277	0,310	7,7
15	Ba/13 W.O. m/50	83,3	5,948	-	2,6	5,2	50,0	-	-	-	0,267	0,299	44,5
16	Ba/42 J.P. m/49	80,6	5,755	-	3,4	6,6	51,5	3,18	7,07	45,0	0,211	0,281	35,9
17	D1/ 9 H.F. m/57	93,7	6,690	47,0	2,2	7,6	28,9	1,92	8,15	23,6	0,336	0,336	26,2

Tabelle 27: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner Intra-
venöser Au¹⁹⁸-Kolloid- und J¹³¹-BB-Injektion beim Menschen
o) bei 30 Füllen von nicht-eirhotischen Lebererkrankungen
(1. Teil der Tabelle)

Zs. Vers. Nr.	Name Geschl./ Alter (Jahre)	Diagnose/bzw. Einwirkung	Gewicht (kg)	theoret. Blut- volumen (l)	Hämatokrit (%)	spektrometrisch-graphisch		Differentialzentrifugation				Mittelwert beider		Verfahren	
						HWZ Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	EW j ¹³¹ -RB (min)	HWZ Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	EW j ¹³¹ -RB (min)	HWZ Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	EW j ¹³¹ -RB (min)	HWZ Au 198 j ¹³¹ -RB (min)	EW j ¹³¹ -RB (min)	korr.	EV (%) korr.
18	Ha/10 H.F.	w/62	57,6	4,113	-	4,0	21,0	19,0	-	-	-	0,173	0,194	0,053	17,0
19	Ha/17 K.A.	w/73	58,2	4,155	-	2,5	28,0	8,9	-	-	-	0,277	0,310	0,025	8,1
20	Ha/16 H.K.	w/53	57,6	4,113	-	3,5	9,8	35,7	-	-	-	0,198	0,222	0,071	32,0
21	D1/7 B.L.	m/50	64,5	4,605	41,0	3,3	11,0	30,0	2,73	10,4	27,2	3,02	10,52	0,066	28,8
22	D1/13 L.J.	m/57	77,5	5,534	41,0	3,0	9,4	31,9	3,98	11,8	35,6	3,49	10,29	0,199	53,7
23	D1/14	m/57	86,0	6,140	45,0	3,4	7,0	48,6	3,41	6,68	51,0	3,40	6,84	0,204	49,5
24	D1/22 S...	w/73	78,5	5,604	35,0	2,8	11,0	25,5	2,83	12,16	23,3	2,82	11,58	0,246	24,4
25	De/25 L.J.	w/53	82,3	5,876	55,0	2,9	6,3	46,0	2,95	5,37	54,9	2,92	5,83	0,237	41,2
26	D1/20 O.G.	m/69	96,0	6,997	53,0	4,6	11,4	40,3	4,28	10,50	40,8	4,44	10,95	0,156	40,4
27	D1/23 K.A.	m/53	79,0	5,641	55,5	2,6	6,6	39,4	3,65	6,42	56,9	3,12	6,51	0,222	47,7
28	D1/27 G.S.	m/62	55,5	3,963	33,5	3,6	11,0	32,7	4,53	10,17	44,5	4,06	10,59	0,171	38,0
29	D1/28 O.A.	m/55	62,0	4,427	35,0	3,0	9,2	32,6	4,23	9,18	46,1	3,62	9,19	0,191	39,3
30	D1/36 B.B.	w/68	62,0	4,427	42,0	4,5	8,0	56,3	4,95	7,07	70,0	4,72	7,53	0,147	62,6

Tabelle 27: Ergebnisse der Blutaktivitätsmessung nach simultaner intravenöser Au 198-Kolloid- und j¹³¹-RB-Injektion beim Menschen
a) bei 30 Fällen von nicht-chronischen Lebererkrankungen
(2. Teil der Tabelle)

Offsetdruck - Fotodruck

- J HögI, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -